

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

POUR LE

N° 606

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, François, Marie LEVIEZ

Né le 14 février 1896 à Arras

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

DE RAMON

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, François, Marie LEVIEZ

Né le 14 février 1896 à Arras
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

DE RAMON

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.	HOVELACQUE	Anatomie.
ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.	JOYEUX . . .	Parasitologie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.	LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . .	Pathologie médicale.	LE LORIER. . .	Obstétrique.
BINET	Physiologie.	LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.	N....	Pathologie médicale.
BRANCA	Histologie.	LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LHERMITTE . . .	Pathologie mentale.
N...	Pharmacologie et ma- tière médicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.	MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.	METZGER. . . .	Obstétrique.
CHIRAY. . . . }	Pathologie médicale.	MOCQUOT . . . }	Pathologie chirurgicale
CLERC }		MONDOR. . . . }	
DEBRÉ	Hygiène.	MOURE.	
I. de JONG . . .	Anatomie pathologique.	MULON.	Histologie.
DUVOIR	Médecine légale.	PHILIBERT. . .	Bactériologie.
ECALLE	Obstétrique.	RIBIERRE . . .	Pathologie médicale.
FIESSINGER)	Pathologie médicale.	RICHT Fils . . .	Physiologie.
FOIX }		TANON	Pathologie médicale.
GARNIER. . . .	Pathologie expérimentale.	VAUDESCAL . .	Obstétrique.
HARVIER. . . .	Pathologie médicale.	VELTER	Ophthalmologie.
HEITZ-BOYER	Urologie.	VERNE	Histologie.
		VILLARET . . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
GOUGEROT. . .	Pathologie médicale.	REFTERER. . .	Histologie.
GUÉNIOT. . . .	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . . .	} Clinique chirurgicale.	LÉRI	} Clinique médicale.
CHEVASSU . .		LÉPER	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet . . .	Clinique médicale infantile.	N...	Clinique médicale.
		SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE :

MON ARRIÈRE GRAND PÈRE

B. G. J. LEVIEZ

(Thèse 1805)

Directeur de l'Ecole de Médecine d'Arras

MES GRANDS-PÈRES

J. LEVIEZ

(Thèse 1847)

Professeur à l'Ecole de Médecine
d'Arras

L. VAILLANT

(Thèse 1861)

Professeur au Muséum
d'Histoire Naturelle

MON PÈRE

A. LEVIEZ

(Thèse 1883)

Médecin de l'Hôpital d'Arras

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Tenon
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu en acceptant de présider
cette thèse nous donner une nouvelle
marque d'intérêt.*

*Qu'il trouve ici un faible témoignage de
notre reconnaissance et de notre respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOISEAU

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de notre respectueuse et
profonde reconnaissance pour ses
précieux et bienveillants conseils.*

A MON ONCLE

LE DOCTEUR L. VAILLANT

Inspecteur Départemental d'Hygiène du Pas-de-Calais
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fourni les premiers éléments de ce travail et qui nous a guidé de ses conseils.

En témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES

MESSIEURS LES DOCTEURS :

LEGRY.

AUVRAY.

CLAISSE.

FREDET.

LORTAT-JACOB.

GANDY.

SÉZARY.

SOUQUES.

LOUSTE.

FUNCK-BRENTANO.

PINARD.

INTRODUCTION

On sait que le sérum apporte, sous forme d'anticorps, des éléments tout préparés pour lutter contre une infection ; en les recevant l'organisme n'a plus, tout au moins en théorie, à fournir aucun effort de défense.

Le sérum antidiphtérique, premier sérum réalisé à la suite des travaux de Roux en collaboration de Martin et Chaillou (1894) permet de lutter efficacement contre la diphtérie. On l'emploie également pour la prévenir ; mais l'immunisation ainsi obtenue n'est que passagère, le sérum étant éliminé par l'organisme (1).

Par les vaccins on cherche à déterminer chez les individus sains une *immunisation active* par des inoculations de virus atténués, c'est-à-dire n'étant plus pathogènes, mais encore capables de déterminer des réactions biologiques défensives, de créer une certaine résistance.

(1) L'antitoxine du sérum antidiphtérique est rapidement désagrégée dans l'organisme humain, parce que provenant du cheval elle constitue un corps albuminoïde hétérologue. Quelle qu'ait été la quantité injectée, elle disparaît au bout de trois semaines.

Suivant ce principe, l'inoculation de la toxine diphtérique fut essayée chez l'homme, mais elle se montra délicate à manier, l'immunisation était longue à obtenir et parfois dangereuse.

Aussi, différents auteurs cherchèrent à provoquer l'immunisation active de l'homme par des mélanges de toxine et d'antitoxine *hyperneutralisés*, *hyponeutralisés* ou *neutres*.

La critique des méthodes et des résultats de ces divers procédés d'*immunisation active* nous conduira à l'étude d'un nouveau produit, l'*anatoxine diphtérique de Ramon*.

Nous rappellerons les idées qui ont présidé à sa découverte, nous étudierons sa préparation, puis nous relaterons les résultats obtenus tant chez l'enfant que chez l'adulte. Nous terminerons en montrant les avantages de cette méthode sur celles précédemment employées et en fixant sa technique ainsi que ses indications.

Toutefois, avant d'aborder cette étude, il est nécessaire, car nous les citerons fréquemment, de fixer les méthodes qui permettent de contrôler l'immunité acquise chez les sujets vaccinés.

Deux méthodes sont employées :

1° *L'une quantitative*, MÉTHODE DE RÖMER (1909), qui permet de titrer le pouvoir antitoxique du sérum humain, par injection intradermique, chez le cobaye, d'un mélange d'une toxine (titrée vis-à-vis d'un sérum étalon) et du sérum du sujet.

2° *L'autre qualitative*, MÉTHODE DE SCHICK (1913), plus maniable que la méthode de Römer quoique moins précise. Elle consiste à injecter au cobaye dans le derme un dixième de centimètre cube de toxine diphtérique diluée, représentant 1/50 de la dose mortelle pour un cobaye.

Schick positif. — On dit que la réaction est positive quand l'injection provoque une inflammation de la peau dont le maximum d'intensité se manifeste vers le cinquième jour. La réaction est encore reconnaissable le onzième jour ; par la suite elle laisse, après desquamation, une pigmentation qui dure des semaines (1).

Une réaction positive témoigne que les individus sont réceptifs, leur sang ne contenant pas 1/30 d'unité antitoxique.

Schick négatif. — On dit que la réaction est négative quand il n'y a pas de rougeur et que la peau reste normale. Une réaction négative témoigne que les individus sont immunisés vis-à-vis de la diphtérie, leur sang contenant de l'antitoxine.

(1) Il faut distinguer de cette réaction vraie, une « fausse réaction », celle-ci présente son maximum d'intensité dans les 48 heures et commence à s'effacer vers le 3^e jour.

HISTORIQUE

Après la découverte de la toxine diphtérique en 1887 par ROUX et YERSIN, KARL FRAENKEL en 1890 immunise le premier, des animaux en leur injectant de la toxine chauffée à 65-70°. A la même époque, BEHRING et KITASATO découvrent l'antitoxine chez les animaux traités par la toxine diphtérique et perfectionnent la vaccination animale.

Pour obtenir par la *toxine* l'immunisation d'un animal, on peut commencer soit par des doses minimales d'une toxine très forte, soit par des doses plus importantes d'une toxine affaiblie ; puis l'on monte graduellement en injectant des doses de plus en plus élevées.

Mais cette pratique est difficile chez l'homme ; en se servant de la toxine pure on risque des nécroses, en essayant d'atténuer sa toxicité par l'addition d'une solution de Lugol ou d'iode trichlorurée on détruit dans les mêmes proportions sa fonction productrice d'antitoxine.

Un autre procédé consiste à employer pour la première injection un mélange de *toxine-antitoxine* (1).

(1) Pour expliquer l'action de ce mélange on admet que la combinaison toxine-antitoxine est réversible et dédoublée dans l'organisme. L'an-

BABES fut un des premiers, en 1895, à recommander cette méthode dont la valeur fut dans la suite fort discutée par les auteurs.

PARK l'adopta définitivement à partir de 1905 dans l'immunisation des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique. Pour les premières injections qu'il fit aux chevaux il additionna une quantité déterminée de toxine de quantités décroissantes d'antitoxine, pour arriver finalement à la toxine pure dont il augmenta successivement les doses.

Il y avait certaines difficultés à appliquer cette méthode d'immunisation à l'homme. En effet la sensibilité des différentes espèces animales vis à vis de la toxine diphtérique est extrêmement variable, le cheval par exemple y est cent fois plus sensible que le cobaye.

BEHRING, étudiant chez tous les animaux qui lui étaient accessibles la réaction aux mélanges de toxine-antitoxine, trouva de très grandes différences ; un mélange absolument neutre pour une espèce était très toxique pour d'autres. En même temps cet auteur montra que l'homme est beaucoup moins sensible aux mélanges de toxine-antitoxine : ce fut là le point de départ de la vaccination antidiphtérique humaine.

Peu après et indépendamment de BEHRING, LÖWENSTEIN publia les résultats d'expériences faites sur le cobaye, chez lequel il avait obtenu une immunisation très

titoxine, corps albuminoïde hétérologue est détruite et la toxine redevenue libre fait fonction d'antigène et provoque la production d'antitoxine homologue.

grande en se servant *uniquement* d'un mélange neutralisé de toxine et d'antitoxine.

En 1913 est faite la première communication sur l'immunisation de l'homme par le mélange toxine-antitoxine de BEHRING au Congrès International de Médecine de Wiesbaden.

A partir de cette époque les essais se multiplient et différents auteurs obtiennent l'immunisation antidiphthérique soit :

I) *Par l'injection de mélanges de toxine-antitoxine à excès de toxine* (BEHRING, PARK et ZINGHER).

II) *Par l'injection de mélanges hyperneutralisés.*

III) *Par l'injection de mélanges neutres.*

IV) *Par l'injection de simples dilutions de toxine.*

VACCINATION PAR LES MÉLANGES TOXINE-ANTITOXINE

Méthode de Behring

BEHRING, qui varia plusieurs fois la composition de ses mélanges T. A. (toxine-antitoxine), commença par une préparation à peu près neutralisée pour le cobaye, en expérimenta d'autres avec un excédent dix fois plus grand et s'arrêta finalement aux deux mélanges T. A. VII et T. A. VI. (les détails de leur composition n'ont pas été officiellement publiés).

C'est une toxine très active, stabilisée et sous-neutralisée par l'addition d'antitoxine, de façon que T. A. VII renferme par centimètre cube un excédent de toxine équivalant à un cinquième de la dose mortelle minima pour un cobaye de 250 grammes. T. A. VI est dix fois plus toxique pour le cobaye que T. A. VII.

On employa dans la première période d'essai des doses très petites de mélanges fortement dilués, qu'on augmentait tous les deux jours jusqu'à plusieurs centimètres cubes par jour. Bientôt les injections hypodermiques furent remplacées par les injections intradermi-

ques qui avaient l'avantage de permettre un dosage plus exact. Comme l'injection intradermique ne permet guère de dépasser 1/10 de centimètre cube, on s'en tint presque invariablement à cette quantité ; pour augmenter la dose, on a recours à des dilutions moins grandes, ou bien on remplace le cas échéant T. A. VII par T. A. VI.

À la suite des piqûres on distingue des réactions du premier et du deuxième degré, suivant que la rougeur et l'infiltration qui suivent l'injection restent inférieures ou dépassent un centimètre et demi de diamètre.

Le troisième degré de la réaction est marqué par des symptômes généraux tels qu'élévation de la température ou engorgement des ganglions régionaux.

Technique. — La technique définitivement adoptée est la suivante :

On commence par des injections intracutanées de 1/10 de centimètre cube d'une dilution de l'un des deux vaccins T. A. ; on répète ces injections tous les deux jours (*injections probatoires*), en augmentant la concentration de la préparation jusqu'à ce que l'on obtienne une réaction du deuxième degré. Cette dernière injection (*sensibilisante*) est répétée dix jours plus tard (*injection immunisante*).

Résultats. — KISSLING relate 310 essais d'immunisation ; 8 cas de diphtérie surviennent chez ces inoculés, dont 3 pendant les neuf premiers jours de la vaccination.

HAHN et SOMMER inoculent 633 enfants :

285 reçoivent toutes les doses requises par les auteurs ; un seul parmi eux contracte la diphtérie.

378 sont vaccinés incomplètement ; trois cas de diphtérie se déclarent.

BIEBER, relatant les résultats de HAHN et SOMMER, constate que 4,6 % des 1.097 enfants inoculés par ces auteurs depuis 1913 contractent la diphtérie ; parmi ces enfants bon nombre n'avaient reçu qu'une injection ; chez les enfants ayant subi au moins deux injections le pourcentage tomba à 3,3 %. Pendant la même période la morbidité diphtérique chez les enfants non vaccinés a été de 15 %.

En Hollande GÖRTER et TEN-BOKKEL vaccinent 227 enfants de 6 à 12 ans présentant une réaction de Schick positive :

40 présentent après vaccination une réaction toujours positive :

49 présentent une réaction douteuse.

Chez 138 elle devient négative (60,7 p. 100).

Immunité. — Ils remarquent que l'antitoxine n'apparaît qu'après trois semaines, *qu'elle disparaît après un an et demi ou deux ans.*

Méthode américaine

En Amérique (1914) PARK et ZINGHER s'arrêtent à un *mélange de toxine-antitoxine très légèrement hyponeutralisé.*

La toxine doit être très active mais stabilisée par un séjour prolongé à la glacière (12 à 13 mois).

L'antitoxine du mélange vaccinant est un sérum antidiphtérique concentré qui contient de 1200 à 1500

unités antitoxiques par centimètre cube. (Une unité antitoxique de sérum étant capable de neutraliser 100 unités toxiques de toxine diphtérique).

Les proportions du mélange devaient être telles que 0,85 de L + (1) de toxine correspondaient à peu près à une unité antitoxique. En 1923 ayant remarqué qu'une dose double de toxine n'augmentait pas l'efficacité du mélange, ces auteurs cherchèrent à diminuer la quantité de toxine ; ils s'arrêtèrent à 1/10 de L + par cc.

Ce mélange doit être d'abord éprouvé sur le cobaye. — A la dose de 1 cc. il ne doit déterminer qu'une induration locale légère ; 5 cc. provoquent une induration plus marquée s'accompagnant de paralysie, mais le cobaye ne meurt pas. *La mort du cobaye avant le cinquième jour* indique un excès de toxine et *rend le mélange inutilisable*.

Technique. — On fait trois piqûres de 1 centimètre cube de cette préparation, à raison de 1 par semaine.

Chez les enfants au-dessous d'un an, on ne donne que la moitié de la dose.

Pour juger les résultats, PARK et ZINGHER, les premiers, emploient la réaction de Schick.

Résultats. — En 1922, PARK publie ses résultats : Chez 85 % d'enfants et d'adultes le Schick de positif devient négatif.

SCHROEDER vaccine 50.000 enfants ; il obtient en un an 80 à 85 % d'enfants vaccinés. SILBURY, 70 à 80 %.

(1) L + = limite mortelle d'une toxine, c'est-à-dire la quantité de toxine qu'il faut ajouter à une unité d'antitoxine pour tuer un cobaye en 4 jours.

BYARD, dans sa clientèle privée, obtient 96,2 % d'immunisés.

JULIEN BLUM vaccina 252 enfants : en *trois à quatre mois* 77 % des sujets sont vaccinés.

Immunité. — En général, le développement de l'immunité est *lent* : il varie entre trois à six mois après la dernière injection.

II

MÉLANGES HYPERNEUTRALISÉS

Différents auteurs, pour éviter les inconvénients des mélanges à la limite de la toxicité qui imposent un étalonnage rigoureux et de multiples essais chez le cobaye, emploient un mélange à excès d'antitoxine.

En **Autriche**, LÖWENSTEIN, en 1921, use d'un mélange toxine-antitoxine à notable excès d'antitoxine.

Technique. — KASSOWITZ emploie ce vaccin et injecte sous la peau ou dans le muscle 1/10^e de centimètre cube du liquide de LÖWENSTEIN ; une fois il essaya une dose double de vaccin, mais une réaction cette fois plus forte se produisit.

Résultats. — A la suite de l'injection de 1/10 de centimètre cube il trouve chez 40 enfants vaccinés :

26 enfants immunisés au bout de 4 semaines ;

7 enfants immunisés au bout de 3 semaines ;

Au total 33 enfants soit 82,5 %.

Avec la dose de 2/10 de centimètre cube, essayée chez 24 sujets :

22 sont immunisés, soit 92 %.

A la dose intramusculaire de 1/10 cc. sur 23 enfants :
20 acquièrent l'immunité en 24 jours, soit 87 %.

En France (1922), J. RENAULT et P. P. LEVY préparent un vaccin T. A. composé d'une toxine diphtérique préparée à l'Institut Pasteur et stabilisée par un long séjour à la glacière ; l'antitoxine est formée par le sérum antidiphtérique. Ils n'inoculent leur vaccin que chez des sujets présentant une réaction de Schick positive.

Technique. — Les dilutions en eau physiologique de toxine et de sérum sont effectuées, puis mélangées au moment même de la vaccination. Elles sont calculées de façon à injecter un volume de 1 cmc. 5 du mélange à chaque sujet ; on pratique avec la même dose trois injections espacées par une semaine d'intervalle.

Les réactions post-vaccinales furent toutes bénignes : élévation légère et passagère de la température, vomissements ; par contre pas de réactions locales, contrairement aux faits signalés par les auteurs américains au cours de leurs vaccinations.

Résultats. — Voici les conclusions que tirent les auteurs de leurs observations portant sur 306 vaccinations :

Immunité obtenue avec 3 injections, 80 à 90 % des cas.

Immunité obtenue avec 2 injections 66 %.

Immunité obtenue avec 1 injection 40 %.

Immunité. — Dès l'injection, par suite de l'excès d'antitoxine, la réaction de Schick devient négative, puis redevient positive au bout de trois semaines. Ce n'est que vers le troisième et plus souvent le quatrième mois qu'elle redevient négative.

III

MÉLANGES NEUTRALISÉS

BLUM aux Etats-Unis, BIEBER en Allemagne, ROHMER et LEVY en France emploient des mélanges toxine-antitoxine exactement neutralisés ; les résultats communiqués ne paraissent pas avoir fait faire à la question un bien grand progrès. ROHMER et LEVY déclarent ne pas avoir obtenu de résultats supérieurs à ceux que leur avait donnés la méthode de BEHRING.

IV

VACCINATION PAR LA TOXINE DILUÉE

Malgré les travaux de BOLDIREFF, BAUER, BIEBER, OPITZ, la vaccination par la toxine diluée n'est pas entrée dans la pratique courante en raison du très grand nombre d'injections nécessaires et de la crainte d'accidents locaux ou d'accidents tardifs chez les sujets particulièrement sensibles,

L'étude rapide de ces différents procédés nous montre qu'ils ne sont pas sans présenter nombre d'inconvénients.

Difficultés techniques.

Ce sont d'abord des *difficultés techniques*.

— Les diverses injections probatoires, sensibilisantes, et immunisantes de BEHRING.

— La nécessité de vérifier chez le cobaye l'inocuité du mélange de PARK et ZINGHER.

— La préparation extemporanée du mélange de Renault et P. P. Lévy.

Instabilité des mélanges.

Mais en dehors de ces difficultés techniques, les *mélanges*, exception faite pour les mélanges hyperneutralisés, peuvent être dangereux, tant par les *erreurs d'éta-lonnage* (certaine provoqua cinq cas mortels) que par l'*instabilité* des mélanges neutres ou hyponeutralisés. Ceux-ci, en effet, avec le temps, peuvent devenir franchement toxiques. L'emploi de tels mélanges peut donc dans la pratique présenter un réel danger. En outre nous avons vu combien était longue à se constituer

Immunité tardive, partielle, parfois éphémère.

l'*immunité* : 3 à 6 mois en moyenne sont nécessaires ; de plus, 14 à 20 % environ des sujets soumis à la vaccination restent réceptifs. Parfois enfin l'immunité n'est pas durable, comme nous l'avons indiqué pour la méthode BEHRING.

La découverte d'un produit, *facile à manier, stable et inoffensif*, conférant enfin l'*immunité d'une façon étendue, rapide et durable*, était donc à souhaiter. Nous montrerons que l'anatoxine remplit ces conditions.

L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

Préliminaires

Action des agents physiques et chimiques sur les toxines microbiennes

Nous avons vu que dès 1890 KARL FRAENKEL chauffant la toxine à 65-70°, et après injection aux animaux, les avait immunisés. BEHRING par le trichlorure d'iode, ROUX et MARTIN par la liqueur de Gram atténuèrent la toxine diphtérique destinée à l'immunisation des chevaux.

En 1907, ANDERSON étudiant les propriétés antiseptiques du Formol, montra qu'après quelques heures de contact avec 3 ou 5 % de formol, les toxines diphtériques et tétaniques sont détruites et deviennent inactives pour le cobaye.

En 1909, LÖWENSTEIN ajoute du formol à la toxine tétanique et l'abandonne quelque temps à la lumière. Il constate que 5 centimètres cubes de cette toxine ainsi traitée, injectés en une seule fois protège le cobaye contre 50.000 doses mortelles de toxine contenant des ba-

cilles vivants. Eprouvée de la même façon la toxine diphtérique se serait prêtée moins bien à l'atténuation par le formol.

En 1921, GLENNY et HOPKINS avaient noté la conservation du pouvoir antigène des toxines modifiées par le formol.

Toutefois si les agents physiques atténuent le pouvoir toxique, ils atteignent aussi le pouvoir immunisant. Aucune réaction précise ne permettait de connaître le moment où, le pouvoir toxique étant détruit, le pouvoir immunisant commençait à être atteint. C'est à la méthode de *Floculation* de RAMON que l'on doit de pouvoir étudier in vitro l'action des agents physiques et chimiques sur le pouvoir antigène des toxines et d'en déterminer sa valeur. (1)

La floculation

RAMON opère sur des mélanges toxine-antitoxine diphtérique ainsi préparés :

Dans des tubes à essai contenant chacun 20 centimètres cubes d'une toxine diphtérique filtrée au neuvième jour de culture et tuant en quatre jours un co-

(1) En 1909, CALMETTE et MASSOL étudiant les précipitines du sérum antivenimeux en présence du venin de cobra, avaient émis l'idée que la réaction de précipitation pourrait servir in vitro au titrage préalable et approximatif du sérum anticobraïque.

En 1919, NICOLLE, CÉSARI et DEBAINS montrent, grâce à un procédé spécial (dérivé de la méthode d'Ascoli), qu'il se forme un disque opalescent dans la zone de contact d'une toxine concentrée et solidifiée par la gélatine et d'une dilution de sérum à titrer. D'après ces auteurs, on peut ainsi doser soit les antitoxines, soit la toxine diphtérique ou tétanique.

baye de 250 grammes à la dose de 1/700 à 1/1000 de centimètre cube, il ajoute des quantités décroissantes d'un sérum antidiphthérique frais titrant 200 unités d'Erlieh au centimètre cube (1 cc,5 — 1 cc. — 0 cc,9 — 0 cc,4 — 0 cc,3).

Après mélange, une opalescence se produit dans certains tubes, augmente et au bout de quelques heures, à la température de 37° : se forme une agglutination de fines particules en flocons. Cette floculation n'apparaît pas en même temps dans tous les tubes ; dans l'un d'eux elle apparaît plus rapidement : c'est la *floculation initiale*.

Si l'on injecte au cobaye 1 ou 2 centimètres cubes de ce mélange qui, le premier, vient de flocler, on s'aperçoit qu'il est *neutre*. Il ne provoque en effet chez l'animal ni lésions locales, ni symptômes généraux précoces ou tardifs d'intoxication diphthérique ; il est de plus incapable de protéger l'animal contre l'action nocive d'une nouvelle quantité de toxine qu'on lui injecte.

Les mélanges voisins, qui contiennent des quantités de sérum soit immédiatement inférieures, soit immédiatement supérieures, se montrent chez le cobaye, les premiers progressivement toxiques, les seconds de plus en plus antitoxiques.

Ainsi donc, dans le mélange qui a floclé en premier lieu, la toxine a été exactement neutralisée par la dose de sérum ajoutée. D'après cela une même quantité de sérum d'origine différente, mais d'égale valeur antitoxique, doit faire apparaître le même précipité dans le même volume d'une même toxine : c'est ce que l'expérience vérifie.

Il sera donc facile de titrer par l'apparition de la flocculation initiale, d'une part la toxine, d'autre part les propriétés antitoxiques du sérum. RAMON remarqua en outre que le précipité n'apparaît pas lorsqu'on ajoute à la toxine diphtérique du sérum normal ou tout autre sérum, antitétanique par exemple ; il ne se forme pas davantage lorsqu'on additionne de sérum antidiphtérique un bouillon de toxine tétanique ou même de toxine diphtérique dont le pouvoir toxique a été détruit par la chaleur : il s'agit donc bien d'un *précipité spécifique*.

Ayant ainsi défini la flocculation, RAMON recherche quelles peuvent être ses relations avec la toxine.

Tout d'abord il suit la production de la toxine dans le bouillon de culture ; il prélève chaque jour une quantité convenable de bouillon dont il dose, après filtration, le *pouvoir toxique* in vivo par inoculation et le *pouvoir floculant* in vitro en présence d'un même sérum antidiphtérique.

Il constate que jusqu'au huitième jour ces deux pouvoirs subissent un accroissement progressif, leurs courbes restant exactement superposables. A partir du *neuvième jour*, alors que le *pouvoir toxique* baisse graduellement, le *pouvoir floculant* reste stationnaire, et cela pendant plusieurs semaines. Si au neuvième jour on retire la culture de l'étuve et si on la place dans des conditions diverses, par exemple à des températures variées, on constate que la *toxicité* diminue, très lentement à la glacière, lentement à la température du laboratoire, rapidement à la température de l'étuve ; par

contre-dans ces conditions *le pouvoir floculant ne varie guère*, la toxine exige pour flocculer la même quantité d'antitoxine qui la saturait au neuvième jour.

En présence de ces faits, RAMON recherche la valeur de cette floculation.

Il constitue alors deux lots composés d'un même nombre de chevaux en cours d'immunisation et dont l'aptitude à produire l'antitoxine est sensiblement équivalente. Il injecte aux animaux :

Du premier lot :

100 centimètres cubes d'une toxine qui vient d'être filtrée et qui tue le cobaye à la dose de $1/500^{\circ}$ de centimètre cube.

Du deuxième lot :

le même volume d'une toxine qui, au moment de sa filtration, tuait à la dose de $1/850^{\circ}$ de centimètre cube et qui, après avoir été placée quinze jours à la température de l'étuve, ne tue plus elle aussi au moment de l'injection qu'au $1/500^{\circ}$ de centimètre cube.

Chacun des chevaux des deux lots reçoit donc en somme le même volume et le même nombre de doses mortelles (50.000) de l'une ou de l'autre des deux toxines qui, ainsi qu'il ressort de ce que nous avons précédemment vu, diffèrent dans leur pouvoir floculant, *la dernière ayant un pouvoir floculant bien supérieur à celui de la première.*

Si l'on continue l'immunisation dans ces mêmes conditions avec un nombre de doses mortelles de plus en plus grand : 75.000, 100.000, 150.000, etc., on constate que la teneur du sérum en *unités antitoxiques augmente*

plus rapidement chez les chevaux du deuxième lot qui reçoivent la toxine ayant un pouvoir floculant plus élevé.

Si l'on multiplie les essais de ce genre, on se rend compte finalement, que le pouvoir antigène (1) *ne dépend pas du pouvoir toxique actuel*, c'est à-dire du nombre de doses mortelles injectées, mais *qu'il va de pair avec le pouvoir floculant* que possède la toxine au moment de son injection.

Ainsi, dans une toxine telle que la toxine diphtérique, en plus du pouvoir toxique et du pouvoir antigène, il faudra dorénavant tenir compte du pouvoir floculant ; ce pouvoir floculant mesure le pouvoir antigène, la toxicité n'ayant aucune influence directe.

« Dans ces conditions, dit RAMON, une toxine qui » aura, sous des influences diverses, perdu en partie » ou même en totalité son pouvoir nocif, mais qui aura » gardé sa valeur floculante vis à vis de l'antitoxine de- » vra avoir aussi conservé ses propriétés immuni- » santes ».

C'est là peut-être le point le plus intéressant des recherches de RAMON.

En effet, c'est sous l'influence des idées de EHRLICH et de l'Ecole allemande que l'on s'était mis à injecter le plus possible de doses mortelles en vue d'obtenir le maximum d'unités antitoxiques. EHRLICH prétend que dès qu'il s'agit de fortes productions d'antitoxine, il faut avoir recours au poison non modifié. Comme nous

(1) C'est-à-dire la faculté de provoquer *in-vivo* l'immunité et la production d'antitoxine.

l'avons vu, ce sont ces idées qui, dans une certaine mesure, ont guidé la plupart des essais de vaccination antidiphtérique par les mélanges toxine-antitoxine, BEHRING, avec son vaccin renfermant un excès de toxine assez fort, ou comme PARK et ZINGHER un peu plus faible. RÖHMER et LEVY, qui utilisent ces vaccins, prétendent que l'immunité engendrée ainsi, toujours lente d'ordinaire, l'est d'autant moins que l'excédent de toxine libre est plus considérable.

RAMON, par ses recherches, prouvera qu'une toxine diphtérique très toxique au moment de sa filtration et *débarrassée de toute toxicité* peut non seulement instaurer un fondement d'immunité, mais qu'elle peut entraîner une production d'antitoxine très abondante et très rapide. C'est la vérification de ces faits qui amènera la découverte de l'*anatoxine diphtérique*.

Anatoxine diphtérique

RAMON, dans ses différents dosages *in vitro* ajoutait toujours à la toxine diphtérique une faible quantité d'aldéhydeformique, dans le but d'éviter des contaminations de la toxine au cours des manipulations.

Il constata qu'une *toxine ainsi traitée* et abandonnée à la température ordinaire *conservait son pouvoir flocculant pendant plusieurs mois*, tandis que son *pouvoir nocif diminuait* graduellement et rapidement, surtout si la température était un peu élevée (en conformité avec les expériences précédentes).

Graduellement il augmenta, la quantité de formol,

atteignit 3 à 4 pour 1000, et porta la température jusqu'à 40°.

Traitant ainsi une toxine tuant à la dose de 1/800^e de centimètre cube un cobaye de 300 grammes en quatre jours, il obtint environ en un mois un produit qui est capable de flocculer en présence de la même quantité d'antitoxine que la toxine originelle, mais qui ne détermine plus chez le cobaye ni lésions locales, ni symptômes généraux précoces ou tardifs d'intoxication diphtérique, même à dose de 6 centimètres cubes et plus.

L'inocuité de ce produit étant ainsi démontrée, on l'injecte à des cobayes ; chacun d'eux reçoit sous la peau 1 centimètre cube.

Une seule injection permet à ces animaux de résister : 15 à 18 jours après, à l'inoculation de plusieurs doses mortelles de toxine.

Un mois après, ils résistent à 50 — 100 doses mortelles de toxine.

Avec deux injections de 1 centimètre cube chacune, faites à trois semaines d'intervalles, les cobayes résistent dix jours après la deuxième injection à 1.000 doses mortelles et plus.

La valeur immunisante de cette toxine modifiée est donc ainsi prouvée chez le cobaye.

RAMON s'attacha ensuite à mettre en évidence la production d'antitoxine. Il injecta à des chevaux neufs un ou plusieurs centimètres cubes de ce produit et constata que le sérum de ces chevaux contenait, après huit à dix jours, 30, 40, 100 unités antitoxiques au centimètre cube.

C'est « ce produit qui a perdu toute la nocivité de la » toxine dont il *dérive*, mais qui possède encore la valeur flocculante et en a conservé également toutes les » propriétés immunisantes », que RAMON dénomme **Anatoxine diphtérique**.

Trois caractères particuliers la caractérisent donc :

- Son inocuité ;
- Son pouvoir flocculant ;
- Son pouvoir immunisant.

Propriétés particulières à l'anatoxine. — Du fait de sa transformation en anatoxine, la toxine diphtérique subit des modifications profondes.

Maintenue à la température de 3° ou 4°, — au laboratoire à 20° —, elle conserve pendant plus d'un an son pouvoir antigène sans variations. La quantité d'antitoxine nécessaire pour flocculer l'anatoxine *in vitro* reste la même, la flocculation est seulement un peu plus lente.

*Stabilité
du pouvoir
antigène.*

Cette stabilité du pouvoir antigène de l'anatoxine se manifeste également *in vivo* ; quelles que soient son ancienneté et la température de sa conservation de 0 à 20°, l'anatoxine injectée à des chevaux en vue de les hyperimmuniser, produit une même quantité d'antitoxine.

En outre sa toxicité ne réapparaît pas par le vieillissement.

*Inocuité
persistante.*

Ce qui est plus inattendu, c'est qu'elle peut être chauffée pendant une heure à 65° et même à 70° sans perdre son pouvoir flocculant vis à vis de l'antitoxine ; l'apparition du pouvoir flocculant est seulement retardée.

*Résistance
à la chaleur.*

On sait qu'au contraire la toxine diphtérique chauffée

dans les mêmes conditions cesse de flocculer en présence de l'antitoxine, ne sature plus celle-ci, perd sa toxicité et, injectée à un animal, ne provoque plus la formation de quantités notables d'anticorps. L'anatoxine peut donc être *tyndallisée* sans subir d'altération.

En présence de l'*inocuité*, de la *stabilité* et de l'*action immunisante de l'anatoxine*, on était autorisé à tenter la vaccination antidiphthérique chez l'homme par ce procédé.

PREMIÈRES VACCINATIONS

Les premières vaccinations furent entreprises sous la direction de Monsieur le Docteur MARTIN à l'Hôpital Pasteur par MM. DARRE, LOISEAU, et LAFFAILLE. Ceux-ci s'attachèrent avant tout à montrer l'augmentation du pouvoir antitoxique des sérums des sujets vaccinés, partant la valeur antigène de l'Anatoxine.

Dans un mémoire présenté à la Société Médicale des Hôpitaux et qui fut antérieurement l'objet d'un rapport de L. MARTIN à l'Académie de Médecine, DARRE, LOISEAU, LAFFAILLE étudient la vaccination antidiphthérique au double point de vue clinique et sérologique.

Le résumé de leurs travaux peut se diviser ainsi :

1° Malades à réaction de Schick négative.

2° Malades à réaction de Schick positive.

(Le titrage du pouvoir antitoxique de ces malades se fit selon la méthode de Römer).

I. — CHEZ LES SUJETS A SCHICK POSITIF, après une injection de 1/2 centimètre cube d'anatoxine, et mieux deux injections de 1/2 centimètre cube et 1 centimètre cube respectivement, on obtient très rapidement des titres antitoxiques élevés, par exemple :

— *Dans le premier cas* (une injection de $1/2$ cc.) on trouve :

$1/10^{\circ}$ d'unité avant l'injection ;
et : 4 Unités huit jours après l'injection ;
9 Unités au bout de trois mois.

— *Dans le second cas* (2 injections $1/2$ cc. et 1 cc.) on trouve moins de $1/10^{\circ}$ d'unité avant l'injection ;
et : 10 unités huit jours après la deuxième injection ;
50 Unités trois semaines après.
titre qui descendra à :
25 Unités au bout de quatre mois.

II. — CHEZ LES SUJETS A SCHICK POSITIF, on remarque qu'ils font beaucoup moins d'antitoxine ; néanmoins *la réaction de Schick devient négative* avec des titres qui peuvent atteindre 2 unités et sont encore supérieurs à $1/10$ d'unité après plusieurs mois.

Parmi ces vaccinés deux convalescents de scarlatine ont été suivis peu de temps ; toutefois chez l'un on remarque que sept jours après la vaccination avec un demi centimètre cube d'anatoxine son pouvoir antitoxique est passé de : $1/10$ d'unité à 5 unités.

Réactions. — La *réaction locale* à la suite de ces injections est, soit nulle, soit légère ; une seule fois chez une adulte elle a été très vive : placard inflammatoire douloureux, réaction ganglionnaire d'une durée de trois jours. La *réaction thermique* présente entre la sixième et la quarantième heure 2 ou 3 maxima qui dépassent rarement $38^{\circ}5$. Tous ces symptômes disparaissent rapi-

dement, et l'on ne trouve aucun parallélisme entre la réaction locale et la réaction thermique.

De ces expériences ressortait donc la *valeur antigène de l'anatoxine*. Elle est prouvée en effet :

1° Par la disparition de la réaction de Schick ;

2° Par l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum ;

L'augmentation est surtout marquée chez les sujets ayant déjà un pouvoir antitoxique appréciable (Schick négatif avant vaccination), très évidente chez les autres où la réaction de Schick disparaît, même après une seule injection de 1/2 centimètre cube d'anatoxine.

Du point de vue clinique, réaction locale et générale souvent nulle ou légère, rarement très marquée ; le seul cas de réaction forte s'observe chez une adulte.

D'après ces résultats et en tenant compte également des vaccinations chez le cobaye pratiquées par G. RAMON, MM. DARRE, LOISEAU, LAFFAILLE se proposaient d'injecter désormais l'anatoxine aux doses de 1/2 centimètre cube et 1 centimètre cube à quinze ou vingt jours d'intervalle, la dose de 1 cc d'emblée leur ayant paru un peu forte chez certains sujets.

Devant les résultats obtenus à l'hôpital Pasteur, MM. ROUBINOWITH, LOISEAU, LAFFAILLE, entreprennent la vaccination des enfants de l'Institut des sourds et muets d'Asnières, du service des enfants arriérés de Bicêtre et de la Fondation Vallée.

Sur ces divers groupes comprenant 469 enfants, gar-

gons et filles, ils trouvent, après une réaction de Schick avec témoin à la toxine chauffé. 143 enfants réceptifs, soit 31 pour cent.

Ils injectent à ces 143 enfant, 1/2 centimètre cube d'anatoxine de RAMON. Ils vérifient la disparition ou la persistance de la réaction de SCHICK après un intervalle de 14 à 40 jours. Ceux qui sont encore positifs reçoivent alors 1 centimètre cube d'anatoxine et sont éprouvés 18 à 25 jours plus tard.

Après la première vaccination (1/2 cc.) sur 89 enfants revus 36 sont immunisés, soit 40 %.

Après la deuxième vaccination (1 cc.) sur 53 enfants, 43 sont immunisés, soit 81,13 %.

Au total, sur 89 enfants ayant reçu, soit une, soit deux injections (1/2 cc. et 1 cc.), on a 79 enfants immunisés en moins de 46 jours, ce qui donne une proportion de 88,76 %.

Il restait dix enfants non encore immunisés chez lesquels une nouvelle injection de 1 cc. fut faite : six sont revus et éprouvés à nouveau par la réaction de Schick. Cette dernière est négative dans cinq cas, positive dans le sixième.

Nous avons donc en tout 85 enfants chez lesquels la vaccination put être suivie :

36 reçurent 1/2 cc. d'anatoxine ;

43 reçurent 1/2 cc. et 1 cc. ;

6 reçurent 1/2 cc., 1 cc., 1 cc. ;

83 sur 85 enfants sont immunisés, soit une proportion de 98,8 %, en moins de soixante-dix jours.

À pareille époque, dans son service du Val de Grâce, M. le Professeur agrégé CH. ZOELLER entreprend chez l'adulte des essais de vaccination avec l'anatoxine mise à sa disposition par le Dr MARTIN.

Par la réaction de Schick, sur 120 adultes, il sépare 59 sujets réceptifs.

Dans une première série, 33 sujets reçoivent les 7, 9, 12 février 1924 une première injection ; on leur injecte ainsi successivement 1/2 cc., puis 1 cc., enfin 1 cc, 5.

A la suite de chaque inoculation une réaction de Schick est pratiquée ; seuls les sujets encore réceptifs sont réinoculés.

Sur 33 vaccinés, 27 ont pu être suivis jusqu'au 30 mars 1924, et présentaient une réaction de Schick négative, donc immunisés avec succès.

Sur les six sujets restants, 5 sortirent de l'hôpital avant la fin de l'expérience et présentaient au moment de leur départ une réaction de Schick atténuée ; ils se trouvaient donc en voie d'immunisation. Un contracta douze jours après la première injection une angine pseudo membraneuse, pour laquelle il reçut immédiatement du sérum.

Restait un deuxième lot de 26 sujets réceptifs. ZOELLER entreprend leur vaccination, le 24 février pour les uns, le 3 mars pour les autres.

20 reçoivent trois injections (1 cc., 1 cc., 1 cc, 5), quinze jours séparant les deux premières inoculations, la troisième étant, suivant le cas, pratiquée huit jours ou quinze jours après la seconde.

Lecture du Schick fut faite chez ces 20 sujets le 11 avril

(six semaines en moyenne après le début de la vaccination) : *tous sont immunisés*. Six sujets de ce groupe, n'ayant reçu que deux injections, étaient en voie d'immunisation (Schick atténué) en quittant l'hôpital.

En résumé, sur 58 sujets réceptifs : (car le cinquante neuvième contracte la diphtérie 12 jours après la première injection d'anatoxine de 1/2 cc.)

47, après avoir reçu *trois* inoculations à doses croissantes (1/2 cc., 1 cc., 1 cc., 5) sont *tous immunisés*, au bout de six semaines.

Les sujets (11), qui n'ont pu être suivis aussi longtemps, ne reçurent que deux injections (1/2 cc. et 1 cc., ou 1 cc. et 1 cc.). Les épreuves de contrôle les montraient en voie d'immunisation.

D'après l'analyse que ZOELLER donne dans son mémoire de la marche de la vaccination, l'on pourrait ainsi obtenir un pourcentage de cent pour cent d'immunisation au bout de six semaines.

On pouvait opposer à ces résultats les effets d'une immunisation spontanée; MM. LEREBoullet et JOANNON, qui avaient démontré auparavant la possibilité de celle-ci, entreprennent l'immunisation antidiphtérique des enfants de l'hôpital d'Antony (1), en employant l'anatoxine de RAMON, mais *en conservant des témoins*.

Le 15 avril 1924, les enfants du rez-de-chaussée sont

(1) Les enfants soignés à cet hôpital sont atteints de tuberculose ostéo-articulaire.

éprouvés par la réaction de Schick : sur 44 réactions, 14 réactions sont positives.

Le 22 avril 1924, les enfants du premier étage à leur tour sont éprouvés et on trouve 19 réactions positives.

Tandis que les enfants du premier étage sont conservés comme témoins, les 14 enfants du rez-de-chaussée vont recevoir de l'anatoxine. Le nombre toutefois se réduit à 13, car entre la première injection et la deuxième une petite fille meurt de méningite tuberculeuse.

Ces 13 enfants reçoivent deux injections d'anatoxine :

La première de 1/2 cc., le 25 avril,

La seconde de 1 cmc., le 18 mai.

Le 10 juin, soit :

56 jours après la réaction de Schick,

46 jours après la première injection,

les 13 enfants sont soumis à une nouvelle épreuve de Schick : *12 sur 13 ont une réaction de Schick négative*, soit un pourcentage de 92 %.

Le treizième accuse un Schick très faiblement positif ; MM. LEREBoullet et JoAnnon lui accordent un sursis de trois semaines.

Le premier juillet une nouvelle réaction est faite : elle est négative, soit soixante-sept jours après la première injection.

Pratiquant entre temps chez les *enfants du deuxième lot* (enfants réceptifs qui n'avaient pas été vaccinés) une réaction de Schick, *cinquante-six jours après* la première réaction, MM. LEREBoullet et JoAnnon trouvent à nouveau, sur les onze enfants encore présents à l'hôpital *une réaction positive*.

En résumé, l'état réfractaire qu'exprime un Schick négatif s'est développé en environ deux mois chez cent pour cent des sujets injectés et ne s'est pas développé dans le même laps de temps chez 100 pour 100 des sujets non injectés.

L'action immunisante propre à l'anatoxine diphtérique était donc ainsi démontrée.

Dès ces premiers essais l'anatoxine diphtérique marque un réel progrès sur toutes les méthodes de vaccination employées précédemment, tant par la rapidité de l'immunisation que par la proportion des immunisés. D'autres observations, tant en milieu sain qu'en milieu contaminé, vont confirmer ces premiers résultats.

VACCINATION CHEZ L'ENFANT

I. — En milieu sain

- 1° Institut des Sourds-Muets d'Asnières.
- 2° Groupe scolaire du XV^e à Paris.
- 3° Orphelinat des Bernardins.
- 4° Ecole Saint-Nicolas d'Igny.
- 5° En Amérique.
- 6° En Belgique.
- 7° En Italie.

II. — En milieu contaminé

A) Groupements scolaires.

- 1° Asile Russe du Pecq.
- 2° Ecole de la rue R..., à Paris.
- 3° Ecole de l'avenue V. H., à Paris.
- 4° Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine.
- 5° Orphelinat des P. T. T., à Arcueil-Cachan.
- 6° Lycée Carnot.

B) Communes rurales.

- 1° Thiembronne, St-Martin d'Hardinghem, Fauquem-
bergues.

2° Neuville Saint-Vaast.

3° Enquin-les-Mines.

C) *Préventoria*^s *et Sanatoria*^s.

1° Préventorium de Canteleu.

2° Sanatorium de Banyuls-sur-Mer.

3° Sanatorium de Saint-Trojan.

4° Sanatorium Minoret à Champrosay.

I. — En milieu sain

1° **Institut des Sourds-Muets d'Asnières.** — En mai-juin 1924, MM. ROUBINOWITCH, LOISEAU et LAFAILLE tentent l'immunisation de 275 enfants, âgés le plus grand nombre de 8 à 10 ans, les autres de 5 à 8 ans.

Les sujets sont vaccinés sans réaction de Schick préalable, par deux injections d'Anatoxine (1/2 centimètre cube et 1 centimètre cube), espacées de quinze-vingt jours.

Chez 231 enfants, la réaction à la toxine chauffée et non chauffée est pratiquée vingt et un, vingt-neuf jours après la deuxième injection. On obtient :

222 réactions négatives, soit 96,1 pour 100 :

6 réactions positives ;

3 réactions légères,

au total 9, soit 3,89 p. 100.

2° **Groupe Scolaire du XV^e, à Paris.** — A la suite d'une demande adressée aux parents, MM. HARVIER et J. RAQUIN sont autorisés à pratiquer, chez 228 enfants sur

500, la vaccination antidiphthérique (tous ces enfants ont moins de onze ans).

Par une première épreuve de Schick, avec témoin à la toxine chauffée, ils éliminent les non réceptifs.

Ils vaccinent les réceptifs avec deux injections d'anatoxine à trois semaines d'intervalle.

Trois mois seulement après la deuxième injection (par suite des grandes vacances) on fait un Schick de contrôle. Les résultats se répartissent ainsi :

Ecole Maternelle	20 réceptifs	19 vaccinés
Ecole des Filles (moins de 11 ans)	44 —	42 —
Ecole des Garçons (moins de 11 ans)	24 —	23 —
Au total	88 réceptifs	84 vaccinés
	95,4 p. 100	

Certains n'eurent qu'une injection ; ils subissent à la même époque un Schick de contrôle sur :

25 réceptifs 16 vaccinés 64 p. 100.

3° Orphelinat de la rue des Bernardins (LEREBOULLET, BOULANGER-PILET, GOURNAY). — Sur 183 enfants de 4 à 16 ans, 162 réactions de Schick donnent 70 enfants positifs et 92 négatifs.

69 sujets sont vaccinés à deux injections.

Au bout de huit mois un Schick de contrôle pratiqué sur 39 enfants montra que tous étaient immunisés.

4° Ecole Saint Nicolas d'Igny (S.-et-O.). — M. LEREBOULLET, avec le concours de M. PICHON, examine 569 en-

fants de 8 à 16 ans. 400 montrent un Schick positif et 148 un Schick négatif.

421 reçoivent trois injections d'anatoxine, mais la diphtérino-réaction de contrôle n'a pu être faite. Toutefois depuis la vaccination on n'a pas noté de cas de diphtérie.

MM. LEREBoullet, Boulanger-Pilet, Gournay, sur 152 Schick de contrôle, pratiqués après deux injections ($1/2$ et 1 cc.), trouvent 144 réactions négatives et 8 réactions positives, ce qui donne un chiffre de 95 p. 100 d'enfants immunisés.

5° En Amérique. — ZINGER emploie dans trois grandes écoles d'Amérique une préparation d'anatoxine fournie par RAMON. Il essaie ce produit sur la moitié des enfants, tandis que l'autre moitié reçoit le mélange habituel de toxine-antitoxine à $1/10$ de L. +

ZINGER fait trois injections d'anatoxine, deux de $1/2$ centimètre cube et une de 1 centimètre cube, avec des intervalles de quinze jours. Il obtient en six semaines, après trois injections d'anatoxine, 98 p. 100 de Schick négatifs, le mélange toxine-antitoxine donne 91 p. 100 de Schick négatifs.

6° En Belgique. — MM. HENSEVAL et NELIS font vacciner 20 enfants à Schick positif (15 filles et 5 garçons, six sont âgés de 9 à 10 ans et quatorze de 4 à 6 ans). On injecte $1/2$ et 1 cc. d'anatoxine à vingt jours d'intervalle.

Quinze jours plus tard, soit 35 jours après la pre-

mière injection, on soumet 16 enfants à l'épreuve de Schick ; 15 donnent une réaction négative, un seul une réaction positive (4 ont échappé à l'épreuve). (93,7 %).

7° En Italie. — Ivo-NASSO vaccine 108 enfants : il fait deux injections à vingt jours d'intervalle. La réaction de Schick est négative chez 90,8 % deux mois après injection.

Toutefois, à l'épreuve de la réaction de Schick, critérium d'ordre purement expérimental, il était désirable qu'il vienne se superposer un critérium d'ordre épidémiologique et que la vaccination par l'anatoxine soit jugée en période d'épidémie. Les observations suivantes permettront de juger les résultats obtenus dans ces conditions.

II. — En milieu contaminé

A. — Groupements scolaires

1° Asile Russe du Pecq (Dr. BERTRAND). — Dans cet asile à l'effectif moyen de 16 enfants âgés de 18 mois à 7 ans, survint le 7 juin 1924 un premier cas de diphtérie ; on fit immédiatement une injection préventive de 1 cc. de sérum antidiphtérique à tous les enfants.

Le 27 juin 1924, à la suite du retour de la fillette convalescente, trois nouveaux cas survinrent, puis quatre cas de trois en trois jours (tous ces enfants avaient reçu l'injection de sérum ; il y eut un cas de mort par paralysie bulbaire).

Le 18 juillet, on licencie et on désinfecte l'asile.

Le 4 août rentrée ; sur les 16 enfants :

5 ont eu la diphtérie ;

7 ont reçu du sérum préventivement ;

4 sont nouveaux.

Neuvième cas le 4 octobre. Dixième et onzième cas le 15 novembre. (A l'examen on ne trouve pas de porteurs de germe).

Le 20 novembre, injection de 1/2 centimètre cube d'anatoxine à tous les enfants et 1000 unités d'antitoxine aux sujets qui n'ont pas eu la diphtérie.

Douzième cas le 23 novembre chez un enfant qui avait eu la diphtérie en juillet.

Le 11 décembre, deuxième injection d'anatoxine.

Depuis ce moment, tous les enfants sont vaccinés à l'anatoxine ; leur total s'élève à 45.

En août 1925, *un enfant de huit ans*, qui ne devait rester à l'asile que quinze jours, n'est pas vacciné avec l'anatoxine. Sept jours après son entrée, il présente une angine diphtérique typique vérifiée par l'examen bactériologique.

2° Ecole de la rue R... à Paris (Drs. VILLEPRAND, LOISEAU et LAFFAILLE). — Le 16 novembre 1925, un cas de diphtérie se déclare dans une école de la rue R..., à Paris, école qui groupe 250 enfants environ.

Le 20 novembre, *sans cuti-réaction préalable*, 254 enfants reçoivent 1/2 centimètre cube d'anatoxine.

Le 11 décembre, nouvelle injection de 1 cc. d'anatoxine.

Le 6 janvier, chez les enfants de moins de douze ans (124 sujets), on pratique une troisième injection d'anatoxine ; chez celles de 12 à 19 ans (au nombre de 72) on pratique, quinze jours après la deuxième injection, une réaction de Schick. 67 sont revues le 11 janvier ; on observe 7 *réactions positives sur 65 sujets*, ce qui donne 89 p. 100 de vaccinés.

3^o Ecole avenue V. H..., à Paris (Drs. PERCHEPIED, LOISEAU et LAFFAILLE). — Cet asile et externat groupe 160 enfants environ. Entre le 3 et 30 novembre, neuf cas de diphtérie. En raison de l'urgence de l'intervention, la vaccination sans cuti-réaction préalable est pratiquée le 8 décembre chez 98 sujets et le 18 décembre chez 24 enfants absents précédemment (les familles de onze enfants refusent la vaccination). L'examen des gorges révèle un porteur de germe, qui est éloigné de l'école.

Le jour de la première vaccination (8 décembre), un nouveau cas, le dixième ; le onze décembre une enfant absente lors de la première vaccination est signalée comme atteinte d'angine diphtérique ; c'est le onzième et dernier cas.

Sur un total de 169 enfants, il y eut 129 vaccinés (11 oppositions des parents — 29 absents).

Sur 129 vaccinés : 17 ont reçu une injection ; 16 ont reçu deux injections ; 96 ont reçu trois injections.

La directrice, les maîtresses de l'école et les femmes de service ont été éprouvées par la réaction de Schick, qui fut positive dans 8 cas sur 14 (57 %) ; 7 ont été vaccinées.

4° Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine.

— L'administration Préfectorale de la Seine demande à MM. LOUIS MARTIN, G. LOISEAU et LAFFAILLE d'immuniser contre la diphtérie les 429 enfants de l'Ecole Primaire départementale de Vitry-sur-Seine.

La réaction de Schick est pratiquée sur un premier groupe le 20 janvier 1926, sur un second groupe le 1^{er} février. Deux enfants sont évacués, l'un le 21 janvier pour coryza diphtérique, l'autre le 25 janvier pour angine diphtérique, tous deux avaient un Schick positif.

Sur 429 élèves il y eut 16 oppositions des familles (3,7 %) et 4 absents.

Sur 409 éprouvés par la cuti-réaction à la toxine diphtérique, on obtient 137 réactions positives (32,6 %).

Première vaccination 26 janvier au 9 février avec 1/2 cc. d'anatoxine, pour 145 sujets (137 réactions positives et 8 non éprouvés).

Deuxième vaccination le 23 février (28 jours pour les uns et 14 jours pour les autres après la première vaccination), chez 143 enfants (une opposition et 1 absent).

Troisième vaccination : les auteurs essayèrent pour une partie des enfants de réduire l'intervalle entre la deuxième et la troisième injection à 8 jours ; ainsi la moitié des sujets environ ont été vaccinés à *trois injections d'anatoxine en 21 jours*.

Cette pratique ne paraît pas recommandable aux auteurs, car les enfants ayant reçu la troisième injection d'anatoxine huit jours après la deuxième ne fournissent que 89,5 % de vaccinés ; tandis que les enfants

inoculés pour la troisième fois quinze jours après la deuxième vaccination ont donné près de 97. % d'immunisés.

En effet, troisième vaccination *huit jours* après la deuxième.

Sur 74 vaccinés, 7 sont absents à la réaction de Schick.

Donc, *sur 67 vaccinés* on trouve 60 réactions négatives (89, 55 %).

Troisième vaccination *quinze jours* après la deuxième.

Sur 67 vaccinés, 2 sont absents à la réaction de Schick.

Donc, *sur 65 on trouve 63 réactions* négatives (96,92 %).

5° **Orphelinat des P. T. T. à Arcueil-Cachan.** — 123 enfants (de 8 à 15 ans) furent examinés par M. LEREBoulLET, à l'occasion de petites épidémies qui imposaient chaque fois l'hospitalisation de 3 ou 4 enfants.

Lors du premier examen, sur 113 réactions de Schick, 86 se montrèrent positives.]

96 enfants furent vaccinés.

Sur 79 qui reçurent deux injections [d'antitoxine, 54 réactions de Schick de contrôle furent faites après un mois ; elles donnèrent 51 *réactions négatives* et 3 positives (soit 94,45 %).

Les enfants ayant ces trois réactions positives et d'autres chez lesquels le contrôle ne put être effectué reçurent une troisième injection.

6° **Lycée Carnot.** — MM. CH. FLANDIN et P. P. LÉVY ont, en avril 1925, à la suite de quelques cas de diphtérie, organisé au Lycée Carnot la vaccination préventive.

343 enfants, avec l'autorisation des parents, ont subi l'épreuve de Schick, 295 enfants furent vaccinés (les auteurs se montrèrent très larges dans l'appréciation des résultats et vaccinèrent tous les douteux). Depuis un an, aucun cas de diphtérie n'a été signalé parmi les vaccinés.

A l'Hôpital Trousseau, M. LESNÉ, depuis 1925, vaccine avec l'anatoxine tous les enfants ainsi que les frères et sœurs des enfants atteints de diphtérie. Deux injections sont pratiquées à trois semaines d'intervalle (1/2 cc. et 1 cc.). Plus de 1000 enfants furent ainsi immunisés.

Des réactions pratiquées avant et après vaccination leur montrèrent que dans 90 cas environ sur 100 la réaction, positive avant la vaccination, devient négative et reste négative.

B. — Communes rurales

1^o **Thiembonne** (Pas-de-Calais). (D^{rs} VAILLANT et RIQUIER). — La *commune de Thiembonne* comprend 800 à 900 habitants ; la diphtérie y est endémique depuis fort longtemps.

En 1911-1912, survint une grave épidémie avec 9 décès dont 3 dans la même famille, 1 décès en 1915, 3 décès en 1917, 1 décès en 1918. Les injections sont tardives, les décès sont dus à des complications (néphrite, myocardite, paralysie bulbaire).

En 1921, 19 cas de diphtérie, 9 cas en 1922, 5 cas en 1924 avec extension à la commune voisine de *Saint-Martin d'Hardinghem* où se produisirent, de mars à

décembre 1924, 27 cas chez des enfants. Dans le courant de la même année, extension de la diphtérie à une autre commune voisine *Fauquembergues* où l'on observa trois cas en septembre, un cas en novembre, un cas en décembre.

Dans toutes ces communes, l'examen de la gorge des enfants décéla un grand nombre de porteurs de germes :

Thiembronne . . .	94 enfants 55 %
Fauquembergues . .	117 enfants 39 %
Saint-Martin . . .	34 enfants 34 %

MM. VAILLANT et RIQUIER, aidés par M. BAILLY, instituteur à Thiembronne, commencèrent en fin 1924 l'immunisation des enfants par l'anatoxine : 262 enfants sont vaccinés, suivant le rythme de 3 injections (1/2 cc., 1 cc., 1 cc.), à trois semaines de distance ; 195 reçurent trois injections ; 31 deux injections ; 30 une injection.

Depuis ces vaccinations, *deux nouveaux cas de diphtérie* ont éclaté à Fauquembergues chez un enfant et un adulte *non vaccinés*.

2° Neuville Saint-Vaast (Pas-de-Calais). (D^{rs} VAILLANT et RIQUIER). — Il y a en général chaque année dans cette commune deux ou trois cas de diphtérie.

En décembre 1924, survint un cas mortel chez un enfant de trois ans, puis six autres cas dans la deuxième quinzaine de janvier, tous confirmés par l'examen bactériologique.

La réaction de Schick fut recherchée chez les enfants fréquentant l'école : on trouva 35 réactions positives et 19 réactions négatives.

Le 3 février, les 4 et 25 mars, vaccination ($1/2$ cc., 1 cc., 1 cc. d'anatoxine).

5 enfants à Schick positif ne furent pas vaccinés sur le refus de leurs parents ; sur les 30 autres : 20 reçurent trois injections ; 3 reçoivent deux injections ; 7 reçoivent une injection.

Sur les 19 dont le Schick était négatif ; 2 ont reçu trois injections ; 3 ont reçu deux injections.

La réaction de Schick n'a pas été faite chez les enfants âgés de moins de cinq ans ; les parents de 38 de ces enfants ont désiré cependant que ceux-ci fussent vaccinés : 13 ont reçu trois injections ; 8 ont reçu deux injections ; 17 ont reçu une injection.

3^e **Enquin-les-Mines** (Pas-de-Calais). (D^{rs} VAILLANT et RIQUIER). — La diphtérie y sévit également depuis quelques années. 2 cas en 1923 ; 12 cas dont 2 mortels en 1924 ; 4 cas en février 1925.

L'immunisation à l'anatoxine fut commencée le 21 février (227 injections), continuée le 14 mars (280 injections), le 3 avril (153 injections). Environ 150 sujets ont reçu trois injections. Depuis le début des vaccinations aucun nouveau cas de diphtérie n'a été signalé à Enquin-les-Mines.

C. — Préventorium et sanatoriums

1^{er} **Préventorium de Cantaleu** (Seine-Inférieure). — A la suite d'un cas de diphtérie le D^r OTT demande au D^r MARTIN de vacciner par l'anatoxine les enfants du pré-

·ventorium, avec le concours des D^{rs} LOISEAU, LAFFAILLE, ROUSSEAU et ROMAIN, on tente la vaccination des enfants.

Le 3 mai 1924 : 186 enfants reçoivent 1/2 cc. d'anatoxine

Le 19 mai » 163 » » 1 cc. »

Le 11 juin, 23 jours après la deuxième injection,

39 jours après la première injection,

chez 163 sujets (94 garçons et 69 filles) on pratique la réaction de Schick :

132 réactions sont négatives soit 81 %

14 » furent positives. . . { au total 31 . . 19 %

17 » faiblement positives }

Le 17 juin les 31 sujets non immunisés reçoivent une troisième injection de 1 cc. d'anatoxine.

Le 16 juillet 29 *enfants* sur 31 (2 ont quitté le préventorium) sont à nouveau éprouvés : 28 ont une réaction négative, 1 présente une réaction positive très faible.

EN RÉSUMÉ : Après 2 injections 132 sujets immunisés sur 163 (81 %).

Après 3 injections 28 sujets immunisés sur 29 (96,65 %), soit après 3 vaccinations, 160 vaccinés sur 161 : 99,4 %.

Depuis cette époque on pratique chez tous les enfants une réaction de Schick, et tous les réceptifs sont vaccinés.

De juillet 1924 à janvier 1926 :

280 enfants, dont 148 présentent un Schick positif.

Après 2 injections 114 sont immunisés, 77 %.

Après 3 injections 33 immunisés.

Au total 148 vaccinés — 147 immunisés — 99 3 %.

Aucun nouveau cas de diphtérie ne fut signalé depuis dans ce préventorium.

2° Sanatorium de Banyuls-sur-Mer (D^r JARRY). — En mai 1925, la diphtérie éclate parmi les enfants d'un convoi d'enfants et gagne les hospitalisés du Sanatorium. Six cas de diphtérie, dont un mortel.

Le 5 juillet, début de la vaccination.

Le 20 août, les trois vaccinations sont faites.

Chez 223 *enfants*, il n'y avait pas eu de nouveaux cas d'angine diphtérique depuis le début de l'immunisation.

3° Sanatorium marin de Saint-Trojan. — Fin septembre et au début octobre 1925, le D^r Chabannes observe quelques angines blanches, puis, à quelques jours de distance, deux angines à fausses membranes qui succombent malgré la sérothérapie à haute dose. D'autres angines éclatent par la suite, mais sont traitées immédiatement par le sérum antidiphtérique.

A titre préventif, la première injection d'anatoxine est pratiquée le 30 octobre, la deuxième le 22 novembre chez 303 enfants environ ; la réaction de Schick effectuée en janvier 1926 chez tous les vaccinés n'a révélé aucune *réaction positive après deux injections*.

4° Sanatorium Minoret à Champrosay (D^{rs} THIEL, FRANÇOIS, LOISEAU et LAFFAILLE.) — A la suite de l'éclosion d'une série d'angines blanches chez 8 enfants, parmi lesquels 2 angines diphtériques, on pratique l'immunisation antidiphtérique.

Parmi les 81 malades du préventorium, la réaction de Schick décèle 39 sujets réceptifs — 48,15 %.

Première injection de 1/2 cc. — 25 jours après, 1 cc. ;
enfin troisième injection (1 cc.) quinze jours après.

Une réaction de Schick de contrôle fut pratiquée le
20 avril 1926 :

Une malade ayant entre temps quitté le prévento-
rium, 38 *vaccinés* seulement sont soumises à l'épreuve.

Réactions négatives 33 (87 %)

Réactions positives 1

(1) Réactions diminuées mais encore visibles 4

Ce dernier chiffre s'éloigne un peu de ceux que l'on
obtient habituellement. MM. MARTIN, G. LOISEAU et A.
LAFFAILLE sont d'avis que la question du terrain en
cette occurrence joue un rôle de premier plan. Les su-
jets étaient des sujets débilités au mauvais état général,
certains même convalescents récents d'affections pul-
monaires. « Ne doit-on pas penser que l'état d'anergie
» relative de leur organisme ne répond qu'avec lenteur
» à la vaccination ? Dans ce cas l'immunisation anti-
» diphtérique totale ne se montrerait-elle pas retardée ?
» Un fait vient à l'appui de cette hypothèse, c'est la
» comparaison des deux Schick pré et post vaccinaux.
» Le second est en effet atténué, à la limite témoignant
» de la réaction de l'organisme qui a répondu, mais im-
parfaitement ».

Quelques observations intéressantes furent faites par
la suite chez certains vaccinés.

(1) Ces réactions diminuées mais encore visibles sont considérées par
MM. MARTIN, G. LOISEAU et A. LAFFAILLE comme témoignant d'une im-

A l'asile Russe du Pecq, deux mois après deux injections d'anatoxine, une angine blanche apparaît chez une enfant de cinq ans, angine extrêmement bénigne qui guérit en 24 heures avec 20 cc. de sérum.

A l'Ecole de la rue R... à Paris, le 30 novembre, dix jours après le début des vaccinations, une fillette de six ans, vaccinée avec 1/2 centimètre cube d'anatoxine, est prise d'angine diphtérique ; l'angine est très légère et guérit avec une dose minime de sérum.

Dans les communes rurales, MM. RIQUIER et VAILLANT rapportent deux faits intéressants :

a) Une fillette à Fauquembergues, âgée de 8 ans, et qui avait reçu régulièrement les trois injections d'anatoxine, aux mois d'octobre, novembre 1924, présenta dans le courant de juin 1925 une angine à fausses membranes que l'examen bactériologique a révélée comme étant due au bacille moyen. Cette angine a évolué d'une façon tout à fait bénigne et guérissait sans complication, bien qu'il n'ait été fait qu'une injection de 10 centimètres cubes de sérum au cinquième jour de la maladie.

b) A Neuville Saint-Vaast, l'un d'eux alors qu'il pro-

munité réelle acquise et susceptibles de devenir négatives dans un temps relativement proche.

cédait à la troisième injection d'anatoxine, fut appelé auprès d'une fillette de six ans qui depuis deux jours souffrait d'une angine et qui n'avait pu venir recevoir la dernière injection. Sa température était de 38°5 ; l'on apercevait sur les amygdales quelques points blancs. La troisième injection d'anatoxine lui fut faite. L'examen du prélèvement montra que l'on avait affaire au bacille moyen. L'enfant a cependant rapidement guéri *sans injection de sérum*.

Ecole de Vitry-sur-Seine. — On note les faits suivants sur 143 sujets vaccinés, dont 141 reçurent trois injections ; 5 enfants furent hospitalisés (3,44 %).

I. — Vacciné une fois : angine rouge 16 jours après, porteur de germes (hospitalisé aux Enfants Malades).

II. — Vacciné deux fois (à 14 jours d'intervalle) : angine diphtérique avec fausses membranes, traité avec du sérum. (Hospitalisé aux Enfants Malades).

III. — Vacciné trois fois : sept jours après la dernière injection, gorge rouge, culture positive réaction de Schick négative. *Guérison sans sérum*. (Hospitalisé à l'hôpital Pasteur).

IV. — Vacciné trois fois, onze jours après la dernière injection, angine herpétique avec gorge rouge, culture positive. Le 16 mars, on injecte 20 cc. de sérum ; le 27 avril la réaction de Schick est négative. (Hospitalisé à l'hôpital Saint-Joseph).

V. — Vacciné trois fois, vingt trois jours après la dernière injection, amygdales anfractueuses, rouges, point blanc jaunâtre à la base de l'amygdale droite culture positive. *Guérison sans sérum*. (Hospitalisé à l'hôpital Pasteur).

MM. MARTIN, G. LOISEAU et A. LAFFAILLE font observer au sujet de ces observations qu'un seul enfant (II), après deux injections d'anatoxine a fait une angine à fausse membrane, que les quatre autres cas d'angine prêtent à discussion, *deux guérissent en effet sans sérum* et sont peut-être uniquement des incidents banaux chez des sujets porteurs de germes. Il faut en outre noter que les malades aux trois injections appartiennent au groupe de ceux qui furent vaccinés en vingt et un jours.

Il semble bien que ces remarques peuvent également s'appliquer aux autres cas précédemment relatés.

De l'étude de ces observations il ressort que :

I. — Chez les sujets qui peuvent être soumis à une réaction de Schick après leur vaccination on trouve :

95 à 99 % de réactions négatives

Toutefois, dans deux observations ce pourcentage n'est pas atteint.

a) 87 % seulement de réactions sont négatives au Sanatorium de Champrosay. Il s'agissait d'enfants débilités, en mauvais état général, convalescents d'affections pulmonaires.

Toutefois on doit remarquer parmi les réactions positives 10,5 % des sujets présentaient des réactions de Schick diminuées mais encore visibles, témoignant que l'organisme avait répondu mais imparfaitement. Ces réactions sont du reste susceptibles de devenir négatives par la suite assez rapidement.

GROUPES	Sujets RÉCEPTIFS p. 100	SCHICKS NÉGATIFS APRÈS :			OBSERVATIONS
		1 injection	2 injections	3 injections	
Inst. Sourds Muets d'Asnières.	31	36 sur 89 40,4 %	43 sur 53 81 %	5 sur 6 99 %	Le 13 ^e devient négatif trois semaines après.
Val de Grâce.....	49			47 sur 47 100 %	
Hôpital d'Antony.....	31,8		42 sur 43 92 %		
St-Nicolas d'Igny	70		222 sur 231 96 %		
Groupes scolaires du XV ^e		16 sur 25 64 %	84 sur 88 95,4 %		Le Schick fut pratiqué au bout de 8 mois.
Orphelinat des Bernardins.....	43,2		39 sur 39 100 %		
MM. Lereboullet, Boulanger-Pillet et Gournay			144 sur 152 95 %		
En Amérique (Zingher)				98 %	
En Belgique (Henseval-Nelis)			45 sur 46 93,7 %		3 ^e inject. à 8 jours de la seconde.
En Italie (Ivo Nassol).....			90,8 %		
Rue R... à Paris.....			58 sur 65 89 %		
Vitry-sur-Seine	32,6			60 sur 67 89,5 %	
Orphelinat d'Arcueil	76			63 sur 65 96,9 %	3 ^e inject. à 15 jours de la seconde.
Hôpital Trousseau.....			90 %	51 sur 54 94,4 %	
Préventorium de Cantelieu...			132 sur 163 81 %	28 sur 29 96,5 %	
— —	50		114 sur 148 77 %	33 sur 34 97 %	
Sanatorium de St-Trojan			303 sur 303 100 %		
Sanatorium de Champrosay...	48,1			33 sur 38 87 %	

b) 89,5 % seulement des réactions sont négatives à l'Ecole primaire de Vitry, chez des sujets ayant reçu trois injections, mais dont les deux dernières *n'étaient espacées que par un intervalle de huit jours*.

II. — *Les cas de diphtérie signalés* au cours des épidémies furent *rare*s (9 cas sur plus de 1500 vaccinés).

Ceux qui furent observés survinrent :

— Au cours de la vaccination chez les sujets ayant reçu une ou deux injections seulement.

— Ou une troisième injection insuffisamment éloignée de la seconde.

Les cas signalés furent tous *bénins* et certains (3) ont guéri sans traitement sérique.

VACCINATION CHEZ L'ADULTE

A la suite de ses premiers essais de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'Hôpital du Val de Grâce, M. ZOELLER eut à différentes reprises l'occasion d'essayer ce produit. Ce fut tout d'abord en 1924, au cours d'une épidémie intense de diphtérie qui sévissait dans la garnison de Mayence.

1^{er} Août 1924. — Pratiquant systématiquement la réaction de Schick et l'anatoxiréaction (1) dont il est l'auteur, ZOELLER désigna dans diverses unités de la garnison des sujets réceptifs, puis entreprit une série de vaccinations antidiphtériques sur des volontaires. 143 sujets reçurent, entre le 15 et le 18 août, une première injection d'anatoxine de 1/2 centimètre cube ; quinze jours après cette première inoculation 102 sujets furent soumis à une seconde vaccination de 1 centimètre cube.

Le 4 novembre, deux mois et demi après le début de

(1) ZOELLER, en injectant dans le derme 0 cc. 2 d'une solution d'anatoxine à 1 0.0, peut déceler au bout de 24 heures chez certains sujets ce qu'il a appelé une anatoxiréaction. D'après lui cette anatoxiréaction révèle un état particulier qui, sans être l'immunité vraie, représente un stade vers l'immunité.

la vaccination, *aucun cas de diphtérie* n'avait été constaté parmi les 102 soldats ayant reçu deux injections d'anatoxine.

Par contre, 108 sujets non vaccinés furent hospitalisés pour diphtérie entre le 1^{er} septembre et le 1^{er} novembre 1924.

Se basant sur les résultats de la réaction de Schrick, l'auteur note dans 4 unités les plus contaminées la proportion des sujets réceptifs, et d'autre part les cas de diphtérie confirmée. Selon ses données, il établit le tableau suivant :

Non vaccinés

6 ^e cuirassiers	: 209 réceptifs donnent	7 cas : 3,34 %
3 ^e cuirassiers	: 249 » »	6 cas : 2,40 %
Artillerie	: 310 » »	22 cas : 4,31 %
Génie	: 443 » »	13 cas : 2,03 %

Vaccinés

102 (deux inoculations) : 0 cas : 0 %

Toutefois, sur 41 monovaccinés un cas de diphtérie fut signalé et confirmé bactériologiquement (bacille court). Cette diphtérie fut d'ailleurs bénigne ; elle se présentait comme une simple angine rouge, sans exsudat et sans température. Le malade guérit rapidement.

En mai 1925, huit mois après le début de la vaccination, la diphtérie continue à sévir, toutefois avec moins d'intensité qu'en juillet et août 1924 ; cependant 29 cas nouveaux sont signalés chez les anciens soldats non vaccinés.

Sur l'ensemble des 143 mono et bi-vaccinés, 47 sont perdus de vue parce que libérés au mois de novembre, 96 sont toujours présents au corps ; parmi eux aucun cas de diphtérie n'est signalé.

En 1925, la diphtérie continue à sévir dans la plupart des corps de la garnison de Mayence, et plus particulièrement dans certains d'entre eux. C'est dans ces derniers que la vaccination avec l'anatoxine diphtérique fut à nouveau entreprise à deux reprises différentes en janvier et en juin par M. ZOELLER. Chacune de ces applications correspond à l'arrivée d'un contingent de jeunes recrues ; réceptifs pour la plupart, ils ont fourni les éléments d'une poussée épidémique.

2^o Janvier 1925. — A la suite d'une recrudescence des cas de diphtérie, la vaccination est commencée le 23 janvier.

On pratique sur 720 sujets la réaction de Schick ; on trouve 305 Schick positifs ; ceux-ci reçoivent une première injection de 1/2 centimètre cube d'anatoxine, 246 reçoivent, trois semaines après, une seconde injection de 1 centimètre cube.

Entre les mois de janvier et juillet les faits suivants furent observés :

La diphtérie a continué à sévir chez les mono-vaccinés ; c'est ainsi que onze cas furent observés chez les mono-vaccinés au nombre de 59 (18,65 %). Chez les 246 bi-vaccinés on observe entre le 15 février et le 20 juin, 7 cas de diphtérie, soit un pourcentage de 2,84 %.

Par contre, à la date de la deuxième injection les non vaccinés ont donné 35 cas, ce qui, calculé par rapport

au même taux de sujets réceptifs, donne un pourcentage de 3,67.

Il y a donc dans le groupe des vaccinés une légère diminution de fréquence mesurée entre 3,67 et 2,84 %. Mais le bénéfice apparaît avec plus de netteté encore si l'on songe que parmi les vaccinés on ne trouve que des sujets neufs, tandis que chez les non vaccinés, tous anciens soldats, les réceptifs sont beaucoup moins nombreux. En effet, en milieu épidémique, par suite des contacts répétés avec le bacille diphtérique, une immunisation occulte se produit.

En outre, ainsi que chez les enfants dont nous avons rapporté plus haut les observations, les cas de diphtérie furent remarquablement légers chez les vaccinés, tandis que chez les non vaccinés de nombreux cas graves se produisirent. Par exemple, à la même époque, angine bénigne et de courte durée chez un sujet bi-vacciné, angine guérissant sans sérum ; par contre chez un sujet non vacciné, myocardite et néphrite entraînant la mort onze jours après l'entrée à l'hôpital et cela malgré un traitement sérothérapique intensif.

3^e Juin 1925. — ZOELLER, en juin, entreprend une nouvelle vaccination ; la dose de deux injections lui ayant paru insuffisante au cours de la précédente épidémie, il vaccine ses sujets avec trois injections d'anatoxine.

En juin-juillet 1925, parmi les quatre corps où la diphtérie sévissait avec le plus d'intensité, 1.101 sujets furent présentés :

121 reçurent une seule injection ; 68 reçurent deux injections ; 589 reçurent trois injections.

Les injections furent faites, les deux premières à trois semaines d'intervalle, et la *troisième à huit jours de la seconde*. Pour la grande majorité ce sont des soldats nouvellement arrivés au Corps.

M. ZOELLER, dans sa communication à l'*Académie de Médecine*, donne comme exemple, pour l'exposition des résultats obtenus, un régiment de Cuirassiers où la diphthérie se développa avec le plus d'intensité.

Sur 155 soldats arrivés au mois de juin, 138 d'entre eux furent présentés à la vaccination (1), 17 ne sont pas vaccinés pour des motifs divers (indisposition, arrivée tardive, mise en instance de réforme).

Sur ces 138 sujets on pratiqua une réaction de Schick, puis l'on procéda à la vaccination des réceptifs (88).

28 d'entre eux reçoivent une ou deux injections.

60 reçoivent trois injections.

Du 23 juin au 1^{er} novembre, sur 28 mono ou bi-vaccinés, 14 sujets, soit 50 %, sont hospitalisés pour diphthérie.

Parmi les 60 sujets qui reçurent trois injections on constate 6 cas de diphthérie, soit 10 %.

« Certes le bénéfice des trois injections ne paraît pas remarquable ; il le devient cependant par comparaison avec ce qui se passe chez les 17 recrues non vaccinées ».

(1) Au cours de cette vaccination, dans certaines unités la réaction de Schick fut faite au préalable ; dans d'autres la vaccination fut faite systématiquement à tous les sujets présentés. Seule, l'anatoxiréaction fut pratiquée chez tous vingt-quatre heures avant la vaccination, afin d'écarter les sujets aux réactions trop vives.

« Sur 12 réceptifs que comporte ce groupe, on note 6 cas, soit 50 % ».

De plus, tandis que du 1^{er} novembre au 1^{er} janvier, alors que aucun nouveau cas n'est signalé chez les sujets tri-vaccinés, un nouveau cas se produit chez les non vaccinés, portant à 7 les cas de diphtérie sur 12 sujets réceptifs, soit une proportion de 58,33 %. L'épidémie n'est pas non plus en décroissance, puisque 9 jeunes recrues arrivées en novembre contractent la diphtérie.

Dans les autres corps, les tri-vaccinés ont fourni également quelques cas de diphtérie, mais toujours en proportion nettement moindre que les sujets non vaccinés.

En résumé, dans la première observation, le résultat est pour les bi-vaccinés de 100 %. En janvier le pourcentage pour les bi-vaccinés est de 97,15 %.

En juin, les bi-vaccinés ne sont immunisés que dans la proportion de 50 %, les tri-vaccinés 90 %, tandis que les non vaccinés sont atteints dans la proportion de 58,33 %.

Ces résultats sont nettement en faveur de l'anatoxine, mais ne sont pas en apparence, pour les deux dernières vaccinations, aussi décisifs que dans les observations relatives précédemment.

— Il faut d'abord constater la gravité des deux dernières épidémies, principalement celle de juin 1925 ; rien que la proportion des sujets non vaccinés contractant la diphtérie (58,33 %) le prouverait ; M. ZOELLER écrit à ce propos qu'il a « fait subir à la vaccination par l'anatoxine un contrôle dont la sévérité ne se retrouvera pas souvent dans la pratique courante ».

— L'auteur remarque, comme les précédentes observations nous l'avaient montré, que « les atteintes de diphtérie restent possibles pendant toute la période qui sépare la première injection d'anatoxine de la troisième injection ».

— D'autre part, ses conclusions sur les cas de diphtérie survenus chez les vaccinés sont identiques à celles que MARTIN, G. LOISEAU et A. LAFFAILLE faisaient dans leur communication de mai 1926 à la Société Médicale des Hôpitaux.

Il distingue, lui aussi, chez les vaccinés :

Le porteur de germe banal avec angine pultacée, chez lequel l'examen bactériologique décèle du bacille de Löffler. « La vaccination, dit-il, entrave l'expansion de la diphtérie, elle ne fait disparaître ni le bacille de Löffler, ni les angines banales ».

Le malade avec angine pseudo-membraneuse typique, unilatérale ou bilatérale. M. ZOELLER et M. TROUDE eurent l'occasion d'en suivre quatre : Ces angines pseudo-membraneuses typiques *évoluèrent spontanément vers la guérison*, sans qu'il ait été nécessaire de recourir à la sérothérapie et sans que, d'autre part, il ait été constaté dans la suite aucun phénomène d'intoxication diphtérique. Pour lui, « il s'agissait d'angines en feu de paille, de pullulation microbienne locale sans intoxication ».

— On remarquera en outre que ZOELLER, au cours de la troisième épidémie, fait trois injections à ses vaccinés, mais qu'un intervalle de *8 jours seulement* sépare les deux dernières. On peut rappeler à ce sujet l'observa-

tion de MM. MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE qui, à Vitry-sur-Seine, ayant procédé de façon identique sur un premier groupe d'enfants, obtenaient sur 67 vaccinés 60 réactions de Schick négatives, soit 89,55 %, alors que sur un second groupe dont la troisième injection avait été faite quinze jours après la deuxième, ils trouvaient sur 65 vaccinés 63 réactions négatives, soit 97 %,

En rapprochant ce chiffre de 89,55 % de MM. MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE et celui de 90 % obtenu par M. ZOELLER, on voit combien ces résultats se juxtaposent et combien *il est nécessaire de recourir à trois injections d'anatoxine suffisamment espacées.*

RÉACTIONS PROVOQUÉES PAR LES INJECTIONS D'ANATOXINE

Nous avons vu que dans leurs premiers essais, MM. DARRE, LOISEAU, LAFFAILLE à l'Hôpital Pasteur observaient :

Des réactions locales, soit nulles, soit légères, une seule fois vive chez une adulte ; tous ces symptômes s'amendant rapidement en moins de trois jours.

Des réactions générales, caractérisées par une élévation de la température, dépassant rarement 38°5.

Cette élévation thermique survenait environ 6 à 7 heures et 34 à 94 heures après la vaccination. Les auteurs notaient en outre que entre la réaction locale et la réaction générale il n'y avait aucun parallélisme.

Nous noterons maintenant les faits observés au cours des vaccinations que nous venons de relater.

I. — Chez l'enfant

GROUPES SCOLAIRES ET ASILES

MM. ROUBINOWITCH, LOISEAU et LAFFAILLE, à Asnières, à Bicêtre et à la Fondation Vallée observent les faits suivants :

A) Réaction locale fut après la 1^{re} injection : chez 80 % des sujets, *nulle* ; chez 18 % *légère* : rougeur au niveau de l'injection, avec empâtement œdémateux sous-jacent un peu sensible, du volume d'une noix à un petit placard de trois travers de doigt. En 48 heures à trois jours au maximum le tout est résorbé.

Chez 2 % marquée, elle fut surtout observée chez des enfants à fausse réaction de Schick à la toxine chauffée, indice d'une sensibilité particulière aux protéines.

2^e injection : Chez 60 % *nulle* ; chez 38 % *légère*.

B) Réaction générale fut après la : 1^{re} injection : Chez 68 % *faible* : la température monte à 37, 37°8 ; Chez 22 % *moyenne* : la température atteint 38, 38°8 ; Chez 10 % *forte* : la température dépasse 39°. (Les sujets qui réagissent ainsi ont en général une fausse réaction de Schick).

2^e injection : On trouve un peu moins de réactions faibles.

— Dans l'ensemble, 60 à 80 % des enfants ne réagissent pas ; 18 à 40 % ont des réactions légères ; 2 à 10 % ont des réactions fortes ; celles-ci surviennent surtout chez les sujets âgés et chez ceux qui présentaient une fausse réaction de Schick.

— La durée de l'ascension thermique ne dépasse pas trois jours, la courbe présente en général 2 maxima, vers la sixième heure et la trentième après l'injection.

— Il n'y a aucun parallélisme absolu entre la réaction locale et la réaction générale ; on ne peut en outre prévoir la réaction que fera l'enfant à la suite de ces injec-

tions, celle-ci étant très variable. On peut ainsi avoir :

Une réaction faible ou forte, sensiblement égale après les deux injections ;

Une réaction forte après la première, faible après la deuxième ;

Une réaction faible après la première, forte après la deuxième.

A l'Hôpital Antony, MM. LEREBoullet et JOANNON notent chez leurs malades les réactions suivantes :

A) Réactions locales :

Après la 1^{re} injection, sur 14 enfants :

2 réactions fortes (14,28 %) (placard avec œdème et douleur à la pression) ;

2 réactions légères (14,28 %) (érythème circonscrit sans infiltration œdémateuse).

Après la 2^e injection, sur 13 enfants :

2 réactions fortes : se répètent chez les mêmes sujets,

3 réactions fortes apparaissent chez des sujets indemnes.

Chez 13 enfants ayant reçu deux injections, six sont indemnes de toutes réactions locales.

B) Réactions générales :

Les auteurs font remarquer qu'il est assez malaisé d'apprécier celles-ci, surtout dans deux ou trois cas, chez ces enfants qui ont le plus souvent une courbe fébrile plutôt qu'apyrétique.

Fréquence. — Elles furent plus fréquentes (8) après la deuxième injection qu'après la première (5).

Intensité. — 3 réactions fortes (39-39,5). 11,53 %
7 réactions moy. (38-38,5). 26,92 %
3 réactions légères. 11,53 %

Ils remarquèrent aussi la dissociation déjà signalée entre les réactions locales et générales. Il y eut 3 cas de réaction locale sans fièvre ; 7 cas de générale sans réaction locale.

Dans aucun cas il n'y eut de nausées, de frissons, ou des signes d'abattement.

Au Groupe Scolaire du XV^e à Paris. — MM. HARVIER et REQUIN distinguent des réactions :

a) *Faibles*, avec rougeur, chaleur, sensibilité sur 1 à 3 centimètres, n'entravant pas l'activité de l'enfant et disparaissant en deux à trois jours.

b) *Fortes*, placard rouge avec gonflement, douleur et température à 39°.

Ils obtiennent les résultats suivants :

A l'Ecole Maternelle, sur 60 vaccinés — une réaction forte ;

A l'Ecole des Filles, sur 112 vaccinées — 15 réactions faibles et 28 réactions fortes ;

A l'Ecole des Garçons, sur 62 vaccinés — 6 réactions faibles et 6 réactions fortes.

Au total 35 réactions fortes sur 234 vaccinés, soit 14,89 %.

Variabilité et irrégularité des réactions.

Tous les enfants n'ont pas réagi de la même manière.

	Filles	Garçons
Réaction forte aux deux injections.	10	—
Réaction forte à la 1 ^{re} injection, faible à la deuxième	3	1
Réaction forte à la 2 ^e injection, nulle à la première.	3	1
Réaction forte à la 1 ^{re} injection, deuxième nulle	2	4

En ne considérant que l'âge des enfants qui ont réagi fortement à la vaccination, nous remarquons : 1 enfant de 6 ans ; 2 enfants de 8 ans ; 7 enfants de 9 ans ; 13 enfants de 10 ans ; 5 enfants de 11 ans.

D'après ces résultats on observe que les réactions fortes sont ainsi plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de six ans.

Ecole St-Nicolas d'Igny. — Sur 421 enfants (âgés de 8 à 16 ans), 15 enfants seulement ont présenté une réaction nécessitant l'interruption de leurs occupations habituelles :

Chez 10 elle s'est manifestée aux trois injections.

Chez 5 elle s'est manifestée après une seule injection, soit au total 8,24 %.

En **Belgique**, HENSEVAL et NELIS, notent chez 20 enfants (4 à 9 ans)

Après la 1^{re} injection :

Réaction générale : nulle. Réaction locale : caractérisée par un peu d'empâtement au niveau de l'injection.

Après la 2^e injection :

Réaction générale : 4 enfants un peu indisposés

(3 filles et un garçon) ; on a observé un peu de fièvre, de la céphalée, de l'inappétence.

Asile du Pecq. — Effectif de 16 enfants âgés de 18 mois à 7 ans.

Réaction générale : Au dessous de 4 ans pas de réaction fébrile appréciable ;

Au dessus de 4 ans, légères oscillations de la température qui monte à 37°3, à 38°5.

Réaction locale : (La piqûre fut faite à la face externe de la cuisse) ;

Chez 7 enfants, légère douleur à la marche pendant 48 heures ;

Chez 4 enfants, placard induré pendant 2 à 3 jours ;

Chez 1 enfant de 6 ans, placard induré de 5 cent. de diamètre légèrement ecchymotique qui dura trois jours.

Ecole de la rue R..., à Paris. — Sur 233 vaccinés de 7 à 19 ans, on observe après la première vaccination :

15 réactions *moyennes*, avec fièvre de 38° à 38°7 ;

6 réactions *fortes* avec fièvre de 39° à 39°6 ;

21 réactions au total, soit 9 %.

Ecole de l'avenue V. H., à Paris. — Elle comprend environ 160 enfants.

MM. MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE signalent une réaction fébrile assez marquée après l'injection de 1/2 cc. chez une enfant de 29 mois ; ses trois frères n'ont eu aucune réaction. Le médecin de la famille ne trouva aucune autre raison que la vaccination ; rien du côté de l'appareil digestif, du côté de l'appareil respiratoire ne pouvait expliquer cette température.

Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine. —

Après la *première injection*, sur 145 vaccinés, 8 réactions, (5,5 %) dont : 5 *réactions fortes* (3,4 %), avec fièvre de 39°2 à 39°6 chez quatre enfants ; chez le cinquième la température atteignit 40°2 au maximum, puis chute en lysis en deux à trois jours.

— Après la *deuxième vaccination*, sur 143 vaccinés, 24 réactions (16,7 %) dont : 6 *réactions fortes* (4,1 %) chez des enfants ayant déjà réagi à la première injection : température 39°1, 39°8 et 40°1, puis chute en lysis en trois à quatre jours. 13 *réactions moyennes* (9,1 %) chez des sujets n'ayant pas réagi à la première injection, avec température à 38°1, 38°8, puis chute en deux à trois jours. 5 *réactions faibles*, avec température à 37°5, 37°8.

— Après la *troisième vaccination*, sur 143 vaccinés, 3 réactions (3,4 %), dont : *Une réaction moyenne* à 38°1 et chute de la température en trois jours chez un sujet ayant réagi aux deux autres injections.

Quatre réactions faibles, 37°6, dont deux chez des sujets ayant réagi précédemment.

VILLE ET COMMUNES RURALES

Thiembroune. — Après la *première injection*, sur 95 vaccinés on a :

12 réactions locales légères (12, 6 %).

2 réactions générales moyennes (2, 1 %), avec accès de fièvre dans la nuit, et qui durèrent six à douze heures.

3 réactions générales fortes (3, 1 %), avec fièvre pendant 2 4 heures à trente-six heures.

Après la deuxième injection, sur 93 enfants vaccinés on a :

24 réactions locales (25, 8 %) ; 5 réactions générales moyennes, avec fièvre pendant six à douze heures (5, 3 %) ; 2 réactions générales fortes, avec fièvre pendant plus de 24 heures (2, 1 %).

Après la troisième injection, sur 82 vaccinés : 18 réactions locales (21, 9 %) ; 3 réactions générales moyennes, avec fièvre pendant 6 à 12 heures (3, 6 %).

En résumé, d'après ce qui a été observé à Thiembronne, 94 % des enfants ne réagissent pas, ou n'ont dans 20 % des cas qu'une réaction tout à fait locale, 4 % ont une fièvre de faible durée, et 2 % une réaction fébrile de 24 à 48 heures.

Les réactions fortes se sont produites seulement chez des fillettes âgées de 11 à 13 ans, qui étaient d'apparence chétive.

Mais quelle que soit l'intensité des réactions, elles n'ont laissé aucune trace chez ceux qui en ont souffert. Au point de vue de l'âge, on constate que sur 35 enfants de un à neuf ans, il n'y a eu, dans 3 cas, qu'une réaction locale et pas une réaction fébrile.

Fauquembergues. — 287 injections chez des enfants de 1 à 16 ans ; aucune réaction chez 29 enfants de moins de six ans.

Neuville-Saint-Vaast. — Sur 157 injections, on trouve 21 réactions (13, 3 %). Il y eut une réaction générale moyenne, et 17 réactions locales, dont neuf légères chez les enfants de plus de sept ans — 39 enfants de

moins de sept ans présentèrent deux réactions locales légères et une réaction générale moyenne.

Arras. — Sur 414 enfants, 1.043 injections furent pratiquées :

— 128 âgés de 1 à 6 ans présentent : 2 réactions locales, toutes deux faibles ; 7 réactions générales dont 6 faibles et 1 forte ;

— 100 âgés de 7 à 9 ans présentent : 6 réactions locales, dont 2 faibles et 4 fortes, 15 réactions générales, dont 12 faibles et 3 fortes :

— 166 âgés de 10 à 13 ans présentent : 10 réactions locales, toutes les dix faibles ; 25 réactions générales : 31 faibles, 10 moyennes, 11 fortes.

— 20 âgés de plus de 13 ans présentent : aucune réaction locale, mais 4 réactions générales : 3 faibles et 1 forte.

PREVENTORIUMS ET SANATORIUMS

Banyuls-sur-Mer. — Au point de vue des réactions chez les vaccinés, le D^r JARRY signale chez 12 enfants (sur 233) un peu de rougeur et de gonflement au point d'inoculation, accompagné d'une élévation de température qui n'atteignit jamais 39° et dura deux à trois jours.

Saint-Trojan. — Le D^r CHABANNES signale un assez grand nombre de réactions fortes chez les grands adolescents et, comme c'est la règle, l'absence de réaction chez les petits enfants.

Il ajoute que les enfants les plus suspects au point

de vue bacillaire sont beaucoup plus sensibles que les autres sujets et que chez certains malades, porteurs d'adénites cervicales, il a observé une poussée congestive et douloureuse du côté de leurs ganglions ; mais ces accidents n'ont eu aucune conséquence fâcheuse et durable.

Sanatorium Minoret à Champrosay (Seine-et-Oise). — Sur 39 sujets vaccinés on nota après la :

Première injection de 1/2 cc. :

4 réactions faibles avoisinant 38° : 10, 25 % ; 2 réactions moyennes (entre 38° et 39°) : 5, 12 % ; 1 réaction forte (au dessus de 39°) : 2, 56 %. Pour l'ensemble, 17, 92 % ; réactions dont la durée n'excède pas 4 jours. Par la suite les médecins traitants ne signalèrent aucune aggravation dans l'état des malades.

Deuxième injection de 1 cc. d'anatoxine : 6 réactions (soit 15, 38 p. 100), dont :

1 réaction forte : 2, 56 % ; 3 réactions moyennes : 7, 69 % ; 2 réactions faibles : 3, 12 % ; réactions en tous points identiques aux premières, ne s'accompagnant d'aucune modification anormale dans l'état local ou général des malades.

Troisième injection de 1 cc. d'anatoxine : 5 réactions (12, 82 %), dont :

3 réactions moyennes 7, 69 % ;

2 réactions faibles 5, 12 %.

Dans cet essai de vaccination nous trouvons sur 39 sujets vaccinés que 7 au total ont présenté des réactions ;

5 ayant réagi à chacune des injections ; 1 aux deux premières ; 1 enfin à la première injection.

On obtient ainsi un pourcentage de 17, 92 %, pourcentage réellement faible chez des sujets particulièrement sensibles à toute injection sous-cutanée.

M. LESNÉ, à l'hôpital Trousseau, note que plus de 1000 vaccinations furent faites dans son service et qu'elles ne furent jamais suivies d'incidents chez les enfants de 2 à 15 ans.

MM. LEREBoullet, BOULANGER-PILET, Gournay, dans leur note à la Société Médicale des Hôpitaux (30 avril 1926), concluent que les réactions locales et générales secondaires à la vaccination « ne se sont montrées « jamais graves sur un total de près de 4.600 injections « et elles ne sont nullement comparables à celles observées parfois après l'injection du sérum.

« Elles n'apparaissent guère d'ailleurs que chez les enfants à partir de l'âge de huit à 10 ans. Elles sont pratiquement nulles au dessous de 6 ans ».

Du reste les vaccinations pratiquées au pavillon de la diphtérie des Enfants Malades (Service de M. Lereboullet) sur la demande, soit des parents, soit des médecins chargés de la surveillance des collectivités, sont en progression constante. (Avril, mai, juin 1925 = 201 vaccinations à trois injections. Janvier, février, mars 1926 = 538 vaccinations).

Dans les milieux particulièrement sensibles des Préventoriums, MM. MARTIN, LOISEAU, LAFFAILLE font remarquer que les réactions ne diffèrent pas de celles constatées chez les sujets sains, que la vaccination n'a,

en aucun cas, réveillé d'anciennes lésions, déterminé la moindre aggravation dans l'état des malades, entravé d'aucune manière l'amélioration des sujets vaccinés qui ont retiré de leur séjour au préventorium les mêmes avantages que leurs camarades à Schick négatif observés parallèlement.

II. — Chez l'adulte

Dès les premiers essais une réaction vive avait été remarquée chez une adulte ; depuis d'autres observations sont venues confirmer le fait que les réactions étaient plus fréquentes chez l'adulte que chez le jeune enfant.

ZOELLER, en 1924, à la suite de 250 inoculations n'observait aucune réaction grave, quatre fois seulement la température avait dépassé 38° ; une seule fois elle avait atteint 39° chez un convalescent de rougeole. Il notait que les quatre réactions fortes s'étaient présentées chez des sujets présentant une pseudo-réaction de Schick marquée.

En mai 1926, il faisait remarquer dans sa note à la Société Médicale des Hôpitaux que les réactions vaccinales ont une certaine importance chez l'adulte, que les réactions vives s'observent dans un à deux pour cent des cas et les réactions très vives dans un à deux pour mille, qu'aucune ne s'était montrée dangereuse, sur plus de 4.000 injections pratiquées.

« Les réactions locales ou générales sont souvent minimes, toujours passagères, jamais inquiétantes ».

Il élimine des vaccinations, les fatigués ou les sujets

légèrement fébricitants, ainsi que les sujets affligés de tares organiques persistantes (albumine, affection cardiaque...) Il laisse aussi de côté ceux qui réagissent trop vivement à l'inoculation intradermique d'anatoxine (ou anatoxi-réaction) ; leur nombre, d'après lui, ne dépasse pas 1 à 2 p. 100.

M. FLANDIN rapporte dans le Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux (avril 1926) l'observation de cinq adultes chez lesquels se sont produites des réactions fortes, caractérisées non seulement par une grosse infiltration au point d'injection, avec rougeur, chaleur, douleur, mais encore par des signes généraux, fièvre, céphalée, rougeur et sécheresse de la gorge, état saburral léger, arthralgies ; réactions qui évoluent sans laisser de traces.

M. LOISEAU note les faits suivants au cours d'une immunisation tentée dans une « Ecole d'Infirmières visiteuses du Comité National de Défense contre la Tuberculose ».

Sur 85 vaccinations chez des jeunes filles de 18 à 25 ans :

29 : aucune réaction ;

31 : douleur locale avec fatigue générale ;

19 : présentent une réaction moyenne (38° à 39°)

2 : gonflement ganglionnaire au niveau du cou *sans température*.

2 : gonflement ganglionnaire au niveau de la région sous-maxillaire, avec 39° de température.

1 : syncope après l'injection, avec vives douleurs lo-

cales. La température le lendemain est à 39° et tombe le surlendemain à 38° 6.

Un médecin signala de l'hématurie chez une de ces jeunes filles.

Pour résumer ces faits nous trouvons :

31 Réactions locales légères	36,40 %
3 Réactions locales fortes.	3,50 %
19 Réactions générales moyennes.	22,30 %
3 Réactions générales fortes	3,50 %
29 Réactions nulles, soit	34,11 %

M. VAILLANT, en avril 1926, à la suite d'un cas de diphtérie vaccine les élèves de l'École Normale d'Arras.

Chez tous les élèves âgés de 16 à 20 ans on fit une réaction de Schick : on trouva 41 Schick positifs sur 150 élèves.

Sur 41 élèves qui furent vaccinés : 23 élèves réagissent lors de la première injection ; 34 après la seconde ; 29 après la troisième.

Dans l'ensemble on trouva sur 123 vaccinations :

29 Réactions générales faibles (avoisnant 38) :	23,57 %
53 Réactions générales moyennes (entre 38 et 39) :	43 %
4 Réactions fortes (au-dessus de 39°).	3,25 %
30 % seulement n'eurent pas de réaction.	

On remarquera combien est peu élevé le nombre des sujets qui ne réagissent pas à la suite de ces vaccinations : 30 % dans un cas, 34 % dans l'autre.

La proportion des réactions fortes est de 3,25 %, un peu plus élevée que celle de ZOELLER (1 à 2 %).

En résumé, de toutes les observations que nous venons de rapporter il ressort que :

— *Aucun cas grave n'a été observé (1).*

— Les phénomènes généraux ou locaux cessent en deux ou trois jours ; ils ne laissent aucune trace chez ceux qui en ont souffert.

— La réaction que fera le sujet ne peut être prévue (exception faite pour les sujets à fausse réaction de Schick ou à anatoxi-réaction positive qui font des réactions fortes).

— Il n'y a aucun parallélisme entre la réaction locale et la réaction générale.

On remarque en outre que :

A) CHEZ L'ENFANT.

— *Les sujets de moins de 7 ans n'ont qu'exceptionnellement des réactions fortes.*

— 80 % après la première injection ; 60 % après la seconde injection *n'ont aucune réaction.*

— Les réactions locales fortes sans température surviennent environ dans 6 % des cas.

— Les réactions générales fortes (avec température au-dessus de 39) surviennent dans 4. % des cas.

— Les réactions générales moyennes (température entre 38^o5 et 39) sont plus fréquentes après la deuxième injection.

— Les réactions ne sont pas sensiblement plus fortes chez les sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose.

(1) MM. TZANK, WEISSMANN-NETTER et Jean DALSACE ont rapporté une réaction très vive survenue chez une adulte, *réaction non spécifique* selon ces auteurs.

B) CHEZ L'ADULTE.

— 30 à 40 % seulement *n'ont aucune réaction.*

— Les réactions générales moyennes ou les réactions locales fortes sont les plus habituelles.

GROUPE	VACCINÉS		RÉAC-TIONS LOCALES		RÉAC-TIONS GÉNÉRALES		TOTAL DES VACCINATIONS	TOTAL DES RÉACTIONS	POURCENTAGE	POURCENTAGE DES RÉACTIONS FORTES	
	Age	Nombre	Légères	Fortes	Faibles	Moyennes	Fortes		p. 100	Locales p. 100	Générales p. 100
Hôpital d'Antony	2 à 11	14	2	2	3	7	3	27	22	81 %	26 %
		13		5							11 %
XV ^e Arr ^t { Ecole Maternelle.	1 à 7	60					1				
	7 à 11	112		15			28	234	36	23,9 %	9 %
	7 à 11	62		6			6				15 %
Ecole St-Nicolas d'Igny....	8 à 16	421			1		35	1263	35	2,7 %	0
Belgique (Henseval et Nelis)	4 à 9				4			40	4	10 %	0
Asile du Pecq.....	1 à 7	16	4	1				32	5	15,6 %	3,1 %
Ecole rue R... (Paris)	7 à 19	233	(Obs. de la 1 ^{re} inj.)			15	6	233	21	9 %	0
Ecole av. H... (Paris)....	7 à 15	160					1	160	1	0,6	0,6 %
Ecole de Vitry-sur-Seine { 1 ^{re} injection		145				3	5				
	7 à 15	143			5	13	6	431	37	8,5 %	0
		143			4	1					2,55 %
Thionbronn { 1 ^{re} injection		95	12		2	3					
	1 à 15	93	24		5	2		270	69	25,5 %	20 %
		82	18		3						1,85 %
Neuville St-Vaast	1 à 6	39	2		1			157	21	13,3	6,3 %
	7 à 13	55	9	8	1						0
	1 à 6	128	2		6	1					
Arras	7 à 9	100	2	4	12	3		1043	92	8,9 %	0,38 %
	10 à 13	166	10		21	10	11				2,49 %
Banyuls-sur-Mer	1 à 15	233				12		233	12	5 %	0
Champrosay { 1 ^{re} injection		39			4	2	1				0
	1 à 15	39			2	3	1	117	18	15,3	1,70 %
		39			2	3					

DURÉE DE L'IMMUNITÉ

Nous ne pouvons pas savoir quelle peut être la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine, les applications de cette méthode étant encore de date trop récente ; nous rapporterons toutefois les avis et les expériences des auteurs déjà cités.

MM. DARRE, LOISEAU, LAFFAILLE purent d'abord pendant trois mois, dans la plupart des premiers cas de l'hôpital Pasteur, suivre le rythme de la marche de l'immunisation par le titrage des sérums (Méthode de Römer). Pendant ce laps de temps, le pouvoir antitoxique ne baissa pas sensiblement.

Une observation plus prolongée, de trois sujets permit d'apporter des faits nouveaux quant à la persistance du pouvoir anti-toxique du sérum de sujets vaccinés par l'anatoxine. Onze mois, un an, treize mois après la vaccination, la teneur en antitoxine du sérum, bien que diminuée, est encore manifeste et à des taux très nettement supérieurs à la quantité d'antitoxine suffisante pour rendre négative une réaction de Schick, critérium d'immunité qui nécessite la présence dans le sang de 1/30 d'unité antitoxique.

Chez les trois sujets on observe les titres antitoxiques ci-dessous :

	I	II	III
Avant vaccination.	1/10 d'unité	Moins de 1 unité	Moins de 1/10
Au maximum.....	50-60 unités	20 unités	Plus de 2 unités
	9 unités après 13 mois	5 unités après un an	1/2 unité après 11 mois

Même dans le troisième cas l'antitoxine dépasse largement la quantité considérée comme suffisante pour assurer l'immunité (1/30 d'unité). Or, il s'agissait d'une convalescente de diphtérie chez laquelle il n'existait, après la maladie, aucune immunité appréciable.

Cette valeur antigène de l'anatoxine paraîtra encore renforcée quand on saura que chez *deux* de ces sujets (l'un fut strictement isolé en box à l'Hôpital Pasteur dès le début de la vaccination ; l'autre présenta cinq ensementements négatifs pendant la période d'observation), on peut éliminer l'action des petites infections répétées dues au bacille diphtérique qui peuvent exalter le pouvoir antitoxique du sérum, comme l'ont montré DUDLEY, LEREBoullet et JOANNON.

MM. ROUBINOWITCH, LOISEAU, LAFFAILLE présentent en mai 1926 les résultats obtenus chez des sujets immunisés en 1924 et revus 12, 19 et 25 mois après vaccination.

Ces enfants hospitalisés soit au Service des Enfants arriérés de la Fondation Vallée à Bicêtre, soit à l'Institut des enfants sourds-muets et arriérés d'Asnières, présen-

taient tous une réaction de Schick positive avant l'immunisation. Ils reçurent une, deux ou trois injections d'anatoxine pour devenir immuns (la réaction de Schick devenue négative était le témoin de leur immunisation, la persistance de cette réaction négative témoignera donc de la persistance de l'immunité acquise).

Un premier groupe de 17 sujets est constitué par les enfants dont la cuti-réaction positive à la toxine diphtérique devint négative *après la première injection* de 1/2 cc. d'anatoxine en 1924 ; le Schick de contrôle, pratiqué en 1926, est resté négatif chez 17 enfants *après 19 à 25 mois*.

Si toutefois, à la dose d'un demi-centimètre cube l'anatoxine peut produire, chez certains sujets, une immunité de longue durée, chez d'autres au contraire elle s'est montrée insuffisante. Après 23 à 25 mois la réaction de Schick est redevenue positive chez deux sujets et faiblement positive chez 4 sujets.

Chez 17 autres sujets, qui reçurent *deux injections*, injections espacées pour dix, de 20 à 34 jours, pour les autres de deux mois et demi à quatre mois (chez plusieurs de ces derniers un Schick pendant cette période d'attente a montré une réaction positive), la réaction de Schick pratiquée chez ces sujets 18, 21, 33 ou 75 jours après cette deuxième injection était devenue négative.

L'immunité de ces enfants éprouvée en 1926 s'est montrée *persistante après 12, 19, 23 et 24 mois*.

Un certain nombre d'enfants, dont la réaction de Schick était restée positive après deux injections d'ana-

toxine, ont été laissés en observation pendant un temps plus ou moins long pour juger de l'effet produit par l'*immunisation spontanée*.

Dans ce milieu (Institut d'Asnières) un seul sujet s'est immunisé spontanément pendant l'année qui a suivi la deuxième vaccination. Pour les cinq autres enfants du même milieu, une troisième injection de 1 cc. fut nécessaire pour rendre négative la cuti-réaction à la toxine diphtérique.

En résumé, sur 23 enfants à Schick positif on obtient avec *une seule injection de 1/2 cc. d'anatoxine* : 17 immunisations persistant 19 à 25 mois après la vaccination. (Chez 6 l'immunité a donc fléchi, montrant qu'une vaccination unique est insuffisante chez certains).

Sur 17 sujets à Schick positif on obtient avec *deux injections* (1/2 cc. et 1 cc.):

17 immunisations persistant après 12, 19, 23, 24 mois.

L'immunisation spontanée s'est montrée très faible dans ce milieu.

MM. LEREBoullet et JOANNON avaient vacciné en avril et mai 1924, au moyen de deux injections sous-cutanées d'anatoxine (1/2 et 1 cc.), séparées par 23 jours d'intervalle, 13 enfants atteints de tuberculose ostéo-articulaire et soignés à l'Hôpital d'Antony, chez lesquels la réaction de Schick était devenue négative après 46 jours pour 12, après 67 jours pour le treizième.

Le 12 mai 1925, ils procèdent à une nouvelle réaction de contrôle chez dix sujets antérieurement vaccinés et encore présents à l'Hôpital d'Antony : tous ont pré-

senté, après un an, une réaction de *Schick négative*.

L'état général de ces enfants, restés insensibles à l'injection intradermique d'anatoxine diphtérique, est excellent chez 7 sujets, médiocre chez deux autres, mauvais chez le dixième. Ce dernier n'en n'a pas moins conservé un Schick négatif.

L'hypothèse d'une *immunisation spontanée* occulte qui serait venue renforcer et prolonger l'immunité engendrée par l'anatoxine semble pouvoir être écartée. Au cours de 1924, sur toutes les réactions de Schick faites, aucune n'avait pu la mettre en évidence.

Enfin et surtout, ils purent s'assurer que des enfants réceptifs en avril et juin 1924 l'étaient encore en mai 1925, fait en faveur de l'absence ou de la rareté de l'antigène diphtérique dans ces salles.

Trois seulement des enfants hospitalisés au premier étage purent être examinés ; ceux-ci n'avaient pas reçu d'anatoxine il y a un an, afin de servir de témoins.

Un de ces enfants était moyennement positif le 22 avril 1924 et faiblement positif le 17 juin 1924 ; il présente le 12 mai 1925 un Schick négatif : il était vraisemblablement au printemps de 1924 déjà en voie d'immunisation spontanée. Par contre, les deux autres, dont le Schick était moyennement positif sans fausse réaction le 22 avril 1924 et le 17 juin 1924, ont présenté le 12 mai 1925 un Schick encore moyennement positif accompagné chez l'un des deux d'une fausse réaction.

« Ces faits plaident contre l'éventualité d'une immunisation spontanée occulte chez nos autres malades. Si » celle-ci ne s'est pas réalisée parmi les enfants du pre-

» mier étage, il serait surprenant qu'elle ait pu s'effectuer chez les petits malades du rez-de-chaussée. »

A l'Orphelinat des Bernardins, ces mêmes auteurs pratiquent *après huit mois* sur 39 enfants vaccinés par deux injections d'anatoxine, un Schick de contrôle : toutes les réactions furent trouvées négatives.

ZOELLER, dans une première série d'expériences, avait immunisé 49 sujets avec 1, 2 ou 3 injections d'anatoxine : tous avaient présenté, six semaines après les inoculations un Schick négatif.

7 sujets furent revus *un an après* :

Réaction négative chez 2 sujets qui avaient reçu 1 injection (1/2 cc.) ;

Réaction négative chez 1 sujet qui avait reçu 2 injections (1 cc., 1 cc.) ;

Réaction négative chez 2 sujets qui avaient reçu 3 injections (1 cc., 1 cc., 1 cc. 3) ;

Réaction positive chez 1 sujet qui avait reçu 3 injections (id.) ;

Réaction négative chez un sujet qui avait reçu 1 injection de 1 cc. mais qui contracta dix jours après cette unique injection une angine à fausses membranes, laquelle guérissait en 24 heures *sans injection de sérum* ; depuis il n'éprouva aucun trouble.

Le sujet présentant une réaction positive fut vacciné à 8 jours, puis 20 jours d'intervalle.

11 autres sujets n'avaient pu recevoir que deux inoculations et partirent avec une réaction de Schick *faiblement positive*.

Trois sujet furent revus :

— Le premier avait reçu deux inoculations de 1 cc. chacune, à 15 jours d'intervalle : sa réaction est devenue négative.

— Le second avait reçu une dose identique et dans les mêmes conditions : sa réaction est redevenue positive.

— Le troisième avait reçu deux inoculations à 8 jours d'intervalle ; il contracta une angine diphtérique typique au cours de l'année 1924. Il reçut alors 70 cc de sérum : sa réaction est négative.

En résumé, au bout d'un an, sur 7 réactions négatives six sont restées négatives ; une seule est redevenue positive.

Sur trois réactions faiblement positives, une est restée positive, une seconde est devenue négative, une troisième est devenue négative, mais aux dépens d'une diphtérie de faible gravité qui céda à l'injection de 70 cc. de sérum.

Nous ferons remarquer que le sujet qui avait présenté une diphtérie quoique vacciné (avec 1 cc., 1 cc., et 1 cc. 5) avait reçu deux injections d'anatoxine à *huit jours seulement d'intervalle*.

Pour les deux sujets à réactions positives il a suffi d'une seule injection de 1/2 cc. d'anatoxine pour qu'en huit jours leur réaction de Schick devienne absolument négative.

Dans une seconde expérience M. ZOELLER observe les vaccinés dans un milieu contaminé.

Il note que huit mois après la vaccination la diphtérie continue à sévir à Mayence, toutefois avec moins d'intensité qu'en juillet et octobre 1924, que parmi les

unités où la vaccination avait été pratiquée 29 cas nouveaux chez les non vaccinés sont signalés en novembre, décembre, janvier et février ; que par contre *les 96 sujets encore présents* sur les 143 vaccinés (47 furent perdus de vue parce que libérés en novembre) sont tous toujours indemnes de diphtérie au huitième mois (avril 1925).

M. VAILLANT fait observer que depuis que l'anatoxine est employée, il n'est plus signalé de diphtérie dans les communes immunisées, qu'à Arras au contraire où la proportion des enfants vaccinés est minime (1/10 des enfants), tous les mois le diagnostic de diphtérie est porté.

M. LESNÉ ayant pratiqué des réactions de Schick avant et après vaccination remarque que dans 90 cas environ sur 100 la réaction positive avant la vaccination devient négative ensuite et reste négative.

La pratique de la vaccination par l'anatoxine est de date trop récente pour permettre de conclure d'une façon définitive quant à la durée de l'immunité conférée. Toutefois les observations citées ont permis d'observer que :

1° La réaction de Schick après deux ans reste négative chez la plupart des sujets ;

2° Les cas légers de diphtérie observés chez les vaccinés surviennent chez des sujets : insuffisamment vaccinés (une ou deux injections) ou trop rapidement vaccinés (moins de quinze jours entre les injections).

VACCINATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

De nombreux travaux nous apprennent qu'il y a une immunité naturelle du nouveau-né et du jeune nourrisson, immunité d'origine maternelle dont les caractères furent notamment exposés par MM. AVIRAGNET, WEIL-HALLÉ, et Pierre-Louis MARIE. Toutefois l'observation clinique de certains cas récents ne semble pas permettre d'étendre cette immunité naturelle d'une façon trop générale.

En 1924, MM. RIBADEAU-DUMAS, LACOMME et LOISEAU rapportent, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, différents faits sur une épidémie de diphthérie survenue dans une Maternité.

Mis sur la voie chez l'un de leurs sujets par la manifestation classique du coryza, ils remarquaient chez d'autres sujets des signes d'intoxication générale, troubles digestifs, chute de poids, dérèglement thermique ; ces désordres pouvaient être si importants et le coryza par contre si discret qu'ils accaparaient toute l'attention et égaraient complètement le diagnostic. Ils notaient enfin que ces symptômes généraux, qui pouvaient

parfois revêtir le masque de choléra infantile, cessaient par des injections massives de sérum.

En résumé un coryza banal, sans jetage, sans propagation oculo-palpébrale, sans réaction ganglionnaire, des troubles généraux bénins ou graves, telle est la symptomatologie qu'ils relevèrent le plus souvent. Ils firent alors observer que la difficulté de faire le diagnostic était la raison la plus capable d'expliquer le nombre restreint de diphtéries du nourrisson relevé par les statistiques.

M. J. E. RUSSEL faisait également la même constatation et indiquait que l'absence de tout symptôme caractéristique ne permettait pas d'exclure le diagnostic de diphtérie et que souvent on trouvait dans les cultures provenant d'enfants en état de dénutrition, avec un léger écoulement nasal, sans fièvre, des bacilles diphtériques.

Vaccination des nouveau-nés

Devant ces données cliniques, RIBADEAU-DUMAS, LA-COMME et LOISEAU se demandèrent si il n'y avait pas intérêt à soumettre les nouveau-nés et les petits enfants, appelés à vivre en commun ou exposés à la contagion, à la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de RAMON.

Après avoir recherché la réaction de Schick et l'anatoxiréaction, des injections d'anatoxine furent pratiquées chez 15 sujets (dont 8 âgés de trois mois à deux ans et 7 de moins de trois mois).

Ils reçurent deux injections avec des doses relativement élevées d'anatoxine.

Pour la première injection, 4 reçurent $1/4$ de cc. ; un $1/2$ cc. ; les autres, $3/4$ de cc.

Pour la deuxième injection, un reçut $1/4$ de cc.. 4, un centimètre cube ; les autres 1 cc. 5.

Résultats. — A la suite de cette vaccination, on n'observa qu'assez rarement un relèvement du pouvoir antitoxique ; il n'y a exception que pour trois enfants, chez lesquels on nota une différence notable dans le pouvoir antitoxique du sang avant et après vaccination.

Le résultat n'est positif que dans 20 % des cas ; ceux-ci concernent un enfant de moins de quatre mois et deux enfants de neuf et vingt-deux mois.

Le Pr RÖHMER de Strasbourg fit les mêmes essais avec des mélanges de *toxine et antitoxine* sous-neutralisés, c'est-à-dire renfermant un faible excédent de toxine libre. Il remarqua que :

— *avant le quatrième mois*, sur 13 enfants traités, il y a une légère production d'antitoxine dans deux cas, soit dans 15,4 %.

— *au quatrième mois* (5 enfants) la production d'antitoxine est assez forte dans deux cas, soit 40 %.

— *au-delà du cinquième mois* (46 enfants) il y a augmentation du titre de l'antitoxine dans 38 cas, soit 82,6 %.

M. RÖHMER concluait que les enfants au-dessous de cinq mois sont généralement réfractaires à l'immunisation ; MM. RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, LACOMME concluent de même : « L'on ne saurait par les procédés employés

obtenir une vaccination antidiphtérique efficace chez des enfants de moins de quatre mois ».

Cette particularité ressort également des recherches de MM. LEREBoullet, BouLanger-Pilet et JoAnnon, pour lesquels le nourrisson de moins de six mois paraît incapable de faire lui-même l'effort d'immunisation sous l'action de l'antigène.

Pareille constatation est en rapport, d'après une communication de M. MARTIN, avec ce que l'on observe chez les poulains que l'on cherche à immuniser contre la diphtérie.

Vaccination des femmes enceintes afin d'immuniser les enfants

Dans une autre série d'expériences, MM. RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, et Mlle TISSERAND, cherchèrent à élever le pouvoir antitoxique du sang de l'enfant en traitant par l'anatoxine les mères enceintes dans le dernier mois de la grossesse ; tous les auteurs sont en effet d'accord pour admettre la transmission par le placenta, au moins dans l'immense majorité des cas, et en quantité d'ailleurs variable, de l'antitoxine maternelle à l'enfant ; ainsi *par la vaccination de la mère ils cherchèrent à élever la teneur du sang de l'enfant en immunisines.*

Ayant d'abord pratiqué une anatокси-réaction, ils vaccinèrent des femmes enceintes. Le dosage de l'antitoxine est fait dans le sang maternel, le sang du cordon ou le sang de l'enfant dans les premiers jours de la vie.

Résultats. — Les résultats furent variables. Lorsqué l'injection d'anatoxine a fortement élevé le pouvoir antitoxique du sang de la mère, elle relève du même coup la teneur en antitoxine du sang du nouveau-né, mais *le rapport n'est ni fixe, ni constant*, de telle sorte que la vaccination maternelle ne saurait servir de base à une prophylaxie efficace et pratique de la diphtérie du nouveau-né.

Les Réactions. — *Chez les petits enfants* les doses inoculées provoquèrent parfois une légère élévation de température.

Chez les femmes enceintes, l'injection est sans aucun danger et dans les quelques cas expérimentés aucune réaction générale digne d'être notée ne fut observée.

MM. RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN, reprenant récemment la question se proposèrent de provoquer une immunisation active du nouveau-né et du nourrisson en injectant simultanément à l'anatoxine des substances capables de provoquer une réaction locale importante (1).

Ils utilisèrent, suivant les données récentes, des injections de lait et d'anatoxine, ou encore de propidon et d'anatoxine.

Les premières ont déterminé une augmentation nette

(1) M. RAMON, puis MM. RAMON et ZOELLER ont en effet obtenu par l'injection d'anatoxine et de tapioca ou de vaccins microbiens une forte augmentation du pouvoir antitoxique du sang et ont montré récemment qu'il y aurait intérêt à pratiquer des vaccinations multiples ou simultanées. M. RAMON obtient aussi des résultats du même ordre en injectant l'anatoxine dans un foyer de suppuration spontanée ou provoquée.

du pouvoir antitoxique, mais moindre que celles de propidon-anatoxine.

Dans ces expériences les auteurs notèrent que les meilleurs résultats furent obtenus chez des sujets ayant déjà présenté de nombreuses affections spontanées, celles-ci n'étant pas de nature diphtérique.

De l'étude de ces faits il semble bien que le nouveau-né soit réfractaire à l'immunisation antidiphtérique provoquée, sans que le fait puisse être expliqué et quel que soit le vaccin employé.

On peut toutefois noter que les maladies, de quelque origine qu'elles soient, facilitent chez le nouveau-né l'immunisation contre une maladie spécifique.

INDICATIONS ET TECHNIQUE

Des faits précédemment cités il ressort que :

— 95 à 99 % des sujets vaccinés avec l'anatoxine diphtérique peuvent être immunisés en six semaines à la condition de :

— Faire trois injections ($1/2$ cc., 1 cc., 1 cc., ou mieux 1 cc. $1/2$ pour la troisième (1).

— Les espacer de 15 jours au minimum et mieux trois semaines.

— Les réactions à la suite de ces injections sont en général nulles ou légères, exceptionnellement fortes, *jamais dangereuses*.

Indications

Tous les sujets âgés de plus de six mois peuvent être vaccinés ; en dessous de six mois la vaccination est actuellement aléatoire.

(1) Pour obtenir chez les animaux une augmentation d'antitoxine il faut, à chaque nouvelle injection, augmenter la dose d'antigène.

EN MILIEU NON CONTAMINÉ

1° Chez l'enfant. — C'est entre 2 à 7 ans que l'on devra de préférence vacciner les enfants. En effet :

a) C'est la période pendant laquelle la diphtérie est la plus fréquente et la plus grave.

b) C'est la période au cours de laquelle on n'observe qu'exceptionnellement des réactions ; les enfants de cet âge étant moins sensibles aux protéines.

L'anatoxine peut être employée *chez tous les sujets* ; on peut même sans danger vacciner les sujets atteints d'affections chroniques, ou suspects de tuberculose ou même tuberculeux.

Etant donné la rareté des réactions chez les enfants, la *réaction de Schick* ou la *cuti-réaction* sont inutiles.

— *Contre-indications.* — Les sujets atteints de maladies aiguës.

2° Chez l'adulte. — La vaccination chez l'adulte *est sans danger* ; toutefois étant donné la plus grande fréquence des réactions il est préférable de pratiquer avant les injections soit :

Une réaction de Schick pour éliminer les immuns et les sujets à fausse réaction.

Une anatoxi-réaction (1) pour éliminer les sujets particulièrement sensibles.

— *Contre-indications.* — Les fébricitants, albuminuriques, cardiaques.

(1) L'anatoxi-réaction permet de reconnaître les très rares sujets (0,5 pour 100, hypersensibles à l'anatoxine diphtérique et de les écarter de la vaccination par l'anatoxine.

EN MILIEU CONTAMINÉ

En clientèle. — Dans les familles où règne la diphtérie et où la surveillance est facile il faut recourir à la vaccination par l'anatoxine.

Dans les collectivités. — Vaccination avec surveillance attentive de tous les sujets.

Seuls les enfants au-dessous d'un an seront protégés par la sérothérapie préventive (1).

Enfin *l'association de sérum et de vaccin* est déconseillée, l'état d'immunité passive conférée par le sérum paraissant nuire à l'établissement d'une immunisation active par le vaccin.

Technique

L'anatoxine diphtérique est délivrée par l'Institut Pasteur.

a) pour les vaccinations individuelles, en boîtes contenant 3 ampoules de 2 centimètres cubes chaque.

(1) L'institut Pasteur délivre actuellement un sérum purifié en ampoules de 2 à 3 cc., contenant 1000 unités antitoxiques, *cela à titre préventif*, pour conférer une immunité passagère d'urgence et provisoire aux sujets très exposés à la contagion et à *titre curatif* en ampoules de 10 cc., contenant 5000 unités (soit la valeur antitoxique de deux flacons de sérum antidiphtérique ordinaire non purifié).

Ces sérums purifiés, employés comme préventifs présentent des avantages tout à fait nets. Dans ce cas en effet plus d'accidents sériques ou si minimes et si fugaces qu'ils méritent à peine d'être notés, et cela même si le sujet a été sensibilisé par une première injection faite plus ou moins longtemps auparavant.

b) pour les vaccinations collectives, en boîtes contenant 10 à 20 ampoules.

On prélève la quantité suffisante ($1/2$, — 1, — $1\ 1/2$ cc.), puis on fait l'*injection dans le tissu cellulaire sous-cutané*, indifféremment au niveau de l'abdomen, du flanc, de la fesse, de la face externe de la cuisse, dans la région deltoïdienne, interscapulaire, etc...

Réaction de Schick. — Rappelons que cette réaction est inutile chez l'enfant.

Injection *intradermique* (1) sous le volume de un dixième de centimètre cube d'une dilution de toxine diphtérique dont le dixième de centimètre cube correspond au cinquantième de la dose mortelle pour un cobaye de 250 grammes.

Pour que la réaction de Schick ait toute sa valeur il faut :

1^o Que l'injection soit strictement intradermique (petite papule blanchâtre après l'injection réussie).

2^o Qu'elle soit accompagnée d'une injection à l'autre bras d'une même dilution de toxine chauffée au bain-marie trois minutes à 100°, injection qui permet de contrôler les fausses réactions.

La lecture de la réaction doit être faite quatre à huit jours après l'intradermo-inoculation.

Anatoxi-réaction : elle est également inutile chez l'enfant.

Injection intradermique de deux dixièmes de centimètre cube d'une dilution comprenant une partie d'anatoxine pour

(1) Employer une aiguille fine de 1 cm. 5 de long, de $5/10$ cm. de diamètre et une seringue dont la tige du piston, munie d'un curseur, est graduée en dixièmes.

99 parties d'eau physiologique (le réactif ainsi préparé peut se conserver plus de huit jours).

La technique de l'injection est la même que celle de la réaction de Schick.

La lecture de la réaction doit être faite le lendemain, ou mieux le surlendemain. (L'Anatoxi-réaction est positive quand une papule rouge plus ou moins intense, plus ou moins persistante se produit (1).

(1) On constate dans des cas rares (3 pour 1000) chez certains adultes des anatoxi-réactions très vives sous forme d'un aspect pseudo-phlegmoneux s'étendant de l'épaule jusqu'au pli du coude.

Cette réaction locale est d'une bénignité absolue; elle disparaît en 48 heures, après application de quelques compresses chaudes.

CONCLUSIONS

En rapprochant les résultats obtenus par les différentes vaccinations antidiphtériques nous trouvons que :

95 à 99 pour 100 des sujets sont immunisés en 6 semaines par l'anatoxine diphtérique,

tandis que

80 % seulement des enfants ayant reçu trois injections sont vaccinés après *trois à six mois* par les mélanges toxine-antitoxine de PARK et ZINGHER.

80 à 90 % des enfants sont immunisés par le vaccin hyperneutralisé de RENAULT et P. P. LÉVY, et seulement *deux à six mois* après la dernière injection.

Si, de plus, on réfléchit à la *facilité de son emploi*, à l'*inocuité* ainsi qu'à la *stabilité* du produit, à la durée de l'immunité (que les expériences actuelles montrent comme dépassant deux ans), on est obligé de convenir que l'anatoxine diphtérique est un procédé de vaccination humaine supérieur à toutes les méthodes d'immunisation utilisées jusqu'à ce jour et mérite d'être employé dans la prophylaxie antidiphtérique.

Si enfin nous considérons seulement *la découverte des anatoxines*, celle-ci nous apparaît dans toute sa nou-

veauté et toute son importance du fait que la méthode employée par RAMON *est générale*.

Elle lui a permis tout d'abord d'obtenir l'anatoxine diphtérique, puis l'anatoxine tétanique. Appliquée à une protéine toxique d'origine végétale telle que l'abrine, elle la transforme en une substance inoffensive ; de même elle enlève toute nocivité aux venins des serpents. Que le poison soit d'origine microbienne, d'origine végétale ou d'origine animale, il devient une substance nouvelle, inoffensive, capable de conférer l'immunité active, permanente, et de provoquer dans le sang des animaux et des hommes qui la reçoivent l'apparition de l'antitoxine spécifique. Cette anatoxine dérive de la toxine ; elle a tout le pouvoir antigène de celle-ci, mais elle est inoffensive aux plus fortes doses et confère à celui qui la reçoit l'immunité active permanente sans lui faire courir le moindre danger.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

H. ALDERSHOFF. — Un nouveau moyen de lutte contre la diphtérie (*Tijdschrift voor Sociale Hygiëne*, février 1922, p. 64).

E. AVIRAGNET, B. WEILL-HALLÉ, P. MARIE. — Prophylaxie de la diphtérie, les méthodes et leur application (*L'Hôpital*, Juin 1921).

E. AVIRAGNET, B. WEILL-HALLÉ, P. MARIE. — L'immunité à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick (*Journal Médical Français*, janvier 1920).

A. BACHMANN et de la BARRERA. — Vaccin antidiphtérique (*C. R. Société de Biologie*, t. LXXXVII 1922, 8, IX, p. 1.044).

GARCIA-BANUS. — Les bases scientifiques de la Prophylaxie antidiphtérique moderne (*Revue internationale Hygiène publique*, oct. 1921).

BEHRING. — Ueber ein neues Diphtheries, Schutzmittel (*Deutsche mediz. Wach*, 8 mai 1913, p. 873).

BIEBER. — Untersuchungen über die Schutzwirkung des Behringschen Diphterieschutzmittels. P. A. in der Praxis (*Deutsche, Med. Woch. schr* 1920-46, p. 1184).

BIEBER. — Aufgaben und Leistungen meines neuen Diphtherieschutz-Mittels (*Berl-Klin-Wach*, 51 p. 917).

BLUM J. — Active immunization against diphteria results in a large childering institution (*N. York M. J.*, 1918, 107, p. 208).

BLUM J. — Active immunization against diphteria in a

large Childcaring institution. (*Am. J. Dis. Child*, 1920, 20-p. 22).

BOLDIREFF. — Essai d'immunisation de l'homme par la toxine diphtérique et sur l'immunisation active en général (*Rousk Wratch*, n° 39 oct. 1903, p. 1349).

BROKMAN et H. SPARROW. — Recherches expérimentales sur l'immunité antidiphtérique (*C. R. Soc. Biol*, 1923, p. 371).

H. BUSSON et E. LÖWENSTEIN. — Ueber Immunisierung mit Diphtérietoxin antitoxine gemischen. IV Mitseilung. (*Centralb f. Bakter*, t. LXXXVI, p. 572, 1921).

CALMETTE et MASSOL. — Les précipitines du sérum anti-venimeux vis à vis du venin du cobra (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1907, pp. 155 à 165).

CHAS, T. MC. CLINTACK et S. FERRY. — Production of immunity With over neutralise et diphtério-toxin. (*Centralb f. Bakter* 1. Origin. t. LIX, 15 juillet 1911, p. 456-463).

COMBY. — L'Immunisation spontanée contre la diphtérie (*archives de Médecine des Enfants*, avril 1923).

COMBY. — Traitement de la diphtérie en clientèle par le nouveau sérum purifié de l'Institut Pasteur (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 23 avril 1926, p. 670)

DARRÉ, LOISEAU et LAFFAILLE. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mai 1924).

DARRÉ, LOISEAU et LAFFAILLE. — Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.* 24 juillet 1924).

DARRÉ, LOISEAU, LAFFAILLE. — Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine dyphérique (*Bull. Soc.M.Hôp. de Paris*, t. XLIX, 3 avril 1925, page 565).

S. F. DUDLEY. — The relation of natural diphteria antitoxid in the blood of man to previous infection with diphteria bacilli (*British Journal Exper. Path.*, 1922 p. 204).

S. F. DUDLEY. — The Schick test, diphteria and Scarlet fever — A Study in epidemiology (*Medical Research Council, Special Report Series*, n° 73, 1923).

DZIERZGOWSKY. — Ueber die active Immunisierung des menchen gegen diphterie (*Zeitsch. f. Immunit, u. ex Therap.*, 1910, 2 Ref 602).

Ch. FLANDIN. — Deux expériences en grand de vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine (*Bull. Soc. Med. Hôp.*, 30 avril 1926, p. 691).

A. T. GLENNY et H. J. SUDMERSEN. — Notes on the production of immunity to diphteria toxin (*Journal of Hyg.*, t. XX, octobre 1921, p. 176).

A. T. GLENNY, BARBARA et E. HOPKINS. — Duration of passive immunity (*Journal of hyg.*, octobre et décembre 1923).

A. T. GLENNY, BARBARA et E. HOPKINS — Labor Wellcome Beckenhann. Rent. Diphteria toxoid as an immunising agent (*Brit. Journ. of Exper. Path.*, n° 3, octobre 1923, pp. 283-288).

A. T. GLENNY, F. HOPKINS et C. G. PAGE. — Further notes on modification of diphteria toxin by Fomaldehyde (*The Journal of Pathology and Barth.*, juillet 1924).

HARVIER et RÉQUIN. — Essai d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire (*Paris Médical*, 8 mai 1926, p. 436 ; *Médecine Scolaire*, t. XV, n° 2, p. 31)

HENSEVAL et Mlle CLEVERS. — La méthode de vaccination antidiphtérique de Behring (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 962).

HENSEVAL et NELIS. — Recherches sur la vaccination antidiphtérique à l'aide de l'anatoxine (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 902).

Ivo NASSO — Tentativi di immunizzazione antidifterica con l'anatossina di Ramon (*Pediatria*, 15 décembre 1923, p. 1312).

LANGERON. — Diphterino-réaction (*Thèse Paris*, 1922).

LESNÉ. — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé d'une partie de ses albumines (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 30 mai 1924, p. 798).

LESNÉ. — A propos de la séroprévention et de la sérothé-

rapie antidiphtérique par l'antitoxine purifiée de l'Institut Pasteur et de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 avril 1926, p. 689).

LEREBOULLET. — Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick (*Journ. Méd. Français*, Oct. 1921).

LEREBOULLET. — Idées nouvelles sur la prophylaxie et le traitement de la diphtérie (*Paris Médical*, 20 oct. 1923).

LEREBOULLET. — La vaccination antidiphtérique (*La Science Moderne*, janv. 1926).

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et GOURNAY. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 30 avril 1926 p. 683).

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et JOANNON. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie (*XVIII Congrès de Médecine Nancy*, juill. 1923 ; *La Médecine Infantile*, sept. 1923).

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et JOANNON. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 30 avril 1926 p. 683).

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et LELONG. — L'anatoxi-réaction de Zøller chez l'enfant (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17 août 1924 p. 1378).

LEREBOULLET et JOANNON. — Réaction de Schick (sa technique, son intérêt biologique, sa place dans la prophylaxie de la diphtérie (*Paris Médical*, 2 juin 1923 p. 486).

LEREBOULLET et JOANNON. — Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mai 1925 p. 773).

LEREBOULLET et JOANNON. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique Allergie et réaction locale (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 18 juill. 1924 p. 1123).

LEREBOULLET et MARIE. P.L. — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1921).

LÖWVENSTEIN E. — Ueber Immunisierung mit atoxischen Toxinen und mit über compensierten Toxin-Antitoxin Mis-

chungen bei Diphtérie 1914 (*Zeitsch. für exper Path. u Théráp.*, p. 279).

LÖWVENSTEIN E. — Ueber Immunisierung mit atoxischen toxinen (*Deutsche. Med. Wach.*, 21 juillet 1921 p. 833).

MARTIN. — Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine (*Bull. Acad. Méd.*, 29 avril 1924 p. 523).

MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE. — Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôpit.*, t. XLIX, n° 24, p. 885, 1925).

MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE. — Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriums ou sanatoriums contaminés (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 14 mai 1926, t. L, n° 17).

P. NELIS. — Recherches sur la vaccination anti-diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, p. 1114).

P. NELIS. — Atténuation et pouvoir antigène de la toxine diphtérique traitée par diverses substances (*Ann. Inst. Pasteur*, août 1926).

M. NICOLLE, E. CEZARI et E. DEBAINS. — Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (*Ann. Inst. Pasteur*, 1920, p. 149).

M. NICOLLE, E. CEZARI et E. DEBAINS. — Sérums antitoxiques (*Ann. Inst. Pasteur*, 1920, p. 596).

M. NICOLLE, E. CEZARI et DEBAINS. — Sérums anticellulaires. Valeur pratique de la réaction précipitante (*Ann. Inst. Pasteur*, 1920, p. 702).

OPITZ H. — Zur Frage der Aktiven Immunisierung gegen Diphtérie (*Berl. Klin. Woch.*, 1920, p. 42).

OPITZ H. — Zur Frage der Aktiven Immunisierung gegen Diphterie beim Menschen (*Jahrbuch, f. Kinder*, 1920, 92, p. 189).

PARK W. H. — Persistence of immunity following toxin-antitoxin injection (*Proc. Soc. Experim. biol. and Medic.*, 1918).

PARK W. H. — The Schick Test and the immunization of children against diphteria (*Med. Rec.*, 1919).

PARK W. H. Active Immunization against diphtheria with toxin-antitoxin (*Month. Bull. Dep. Health, City N. Y.*, 1919).

PARK W. H. — Toxin-antitoxin immunization against diphtheria (*J. America Med. Assoc.*, 1922).

PARK W. H. et ZINGHER. — Immunity résultats obtained from the use of diphtheria, toxin antitoxin mixtures and the use of the Schick test (*Med. Rec.*, 1916).

PARK W. H. et ZINGHER. — Duration of Antitoxic-immunity in man and animal after diphtheria toxin-antitoxin injections (*Arch. Pediat.*, 1917).

PARK W. H. et ZINGHER. — Immunization of the infant against diphtheria (*Med. Rec.*, 1918).

PARK, ZINGHER et SEROTA. — Action immunization in diphtheria and treatment by toxin-antitoxin (*J. Am. Med. Ass.*, 1914).

PARK W. H. — Active immunization in diphtheria by toxin-antitoxin mixture (*A. J. obst.*, 1913).

PARK W. H. — Further studies on active immunization against diphtheria (*Tr. Ass. Am Physicians*, 1918).

PARK W. H. — Immunization of the infant against diphtheria (*N. York. M. L.*, 1918).

PARK W. H. — Toxin-antitoxin immunization against diphtheria (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 1922).

E. C. PICÒ. — Immunization antidiphthérique au moyen de l'anatoxine (toxoides) et des vaccins bactériens (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, p. 899).

RAMON. — Flocculation dans un mélange neutre de toxine-antitoxine diphthérique (*Soc. Biologie*, 23 mars 1922).

RAMON. — Sur une technique de titrage in vitro du sérum antidiphthérique (*Soc. Biologie* 1^{er} avril 1922).

RAMON. — A propos du titrage in vitro du sérum antidiphthérique (*Soc. Biol.*, 29 avril 1922).

RAMON. — Sur la concentration du sérum antidiphthérique et l'isolement de l'antitoxine (*Soc. de Biologie*, 27 janvier 1923).

RAMON. — Pouvoir toxique et pouvoir floculant de la toxine diphtérique (*Soc. de Biologie*, p. 2, 2 juin 1923).

RAMON. — La floculation dans les mélanges de toxines et sérum antidiphtérique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, décembre 1923, p. 1001).

RAMON. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique pouvoir floculant et propriétés immunisantes (*Ann. Inst. Pasteur*, janvier 1924).

RAMON. — Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). Note présentée par M. Roux, (*Acad. des Sciences*, décembre 1923).

RAMON. — Les anatoxines (*Paris Médical*, 6 décembre 1924).

RAMON. — Sur les propriétés de l'anatoxine diphtérique (*C. R. Acad. Méd.* p. 422, 1924).

RAMON. — Sur la production de l'antitoxine diphtérique (*Soc. de Biol.*, p. 506, 18 juillet 1925).

RAMON. — Procédés pour accroître la production des antitoxines (*Ann. Inst. Pasteur*, n° 1, janvier 1926).

RAMON. — De l'usage de l'anatoxi-réaction au cours des vaccinations par l'anatoxine (*Soc. Biol.*, 25 janvier 1926).

RAMON. — Sur le principe de la préparation des sérums antitoxiques purifiés (*Presse Médicale*, n° 21, 1926).

RAMON. — Les sérums antidiphtériques et antitétaniques purifiés et la prophylaxie des accidents sériques (*Presse Médicale*, 13 mars 1926, p. 32-35).

RAMON et GRASSET. — La réaction de floculation et dosage du pouvoir antitoxique du sérum antidiphtérique purifié (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, n° 25, 1926).

RAMON et ZOELLER. — Les vaccins associés (*C. R. Soc. Biol.* 16 janvier 1925)

F. REDLICH et A. RONCHI. — La Reazione alla anatossina diphteria secondo Zøller nec bambini sani et maladi (*Pediatrics*, t. XXXI, n° 15, août 1925, p. 813).

J. RENAULT et P. P. LÉYV. — Sur un nouveau procédé de

vaccination antidiphtérique (*Bull. Acad. Médecine*, 16 mai 1922 et *Presse Méd.*, 13 juillet 1922).

J. RENAULT et P. P. LÉVY. — L'immunisation antidiphtérique par le vaccin T + A hyperneutrisé (*Bull. Acad. Méd.*, 26 février 1924).

J. RENAULT et P. P. LÉVY. — La vaccination antidiphtérique (*Ann. de Médecine*, octobre 1924).

RIBADEAU-DUMAS, LACOMME, LOISEAU. — Une épidémie de diphtérie à la Maternité (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1924).

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, LACOMME. — La vaccination antidiphtérique des nourissons (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17 juillet 1925).

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU et Mlle TISSERAND. — L'élévation du taux de l'antitoxine dans le sang des nouveau-nés après vaccination maternelle (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17 juillet 1925).

RIBADEAU-DUMAS ET CHARRUN. — L'immunisation active du nourisson contre la diphtérie (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, n° 27, 23 juillet 1926, p. 1350 et *Presse Médicale*, 21 juillet 1926 page 918).

RIQUIER et VAILLANT. — Vaccinations antidiphtériques par l'anatoxine de Ramon (*Revue d'Hygiène*, décembre 1925 page 1296).

P. RÖHMER et R. LEVY. — L'immunisation active contre la diphtérie. Ses méthodes, ses résultats (*Arch. Méd. Enf.* n° 10 octobre 1925).

P. RÖHMER et R. LEVY. — La vaccination antidiphtérique (*Arch. de méd. des enf.*, janvier 1923).

ROUBINOWITCH, LOISEAU et LAFFAILLE. — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 18, 23 mai 1924).

ROUBINOWITCH, LOISEAU et LAFFAILLE. — Sur la durée de l'immunité active après vaccination antidiphtérique par l'anatoxine (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 17, 14 mai 1926, page 737).

ROUX. — Sur les sérums antitoxiques (*Congrès international d'hyg. Budapest 1894*).

ROUX. — Sur la sérothérapie de la diphtérie (*Congrès international d'hyg. Budapest 1894*).

ROUX et L. MARTIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie (Sérum-thérapie) (*Ann. Inst. Pasteur 1894*).

ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie (*Ann. Inst. Pasteur*) 1888, 1889, 1890.

RUSSEL J. E. — Diphtérie chez les enfants avec référence spéciale en ce qui concerne les effets du traitement (*Colorado. Medicine* mars 1925 et *Analyse. Gaz. Hôp.* 16 avril 1925).

SCHREIBER. — Zur Prophylaxie und Therapie der Diphtherie (*Deut. Mediz. Woch.*, mai 1913).

SCHICK B. — Die Diphtherietoxin-Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der Prophylaktischen Diphtherie-heilseruminjection (*Münchener. Med. Woch.*, 1913).

SMITH Th. — Active immunity produced by so-called balanced or neutral mixtures of diphtheria toxin and antitoxin (*J. Exper. M.*, 1909).

M. C. SCHRODER et W. H. PARK. — Comparative merits of new and old preparations of diphtheria toxin-antitoxin. Results of preliminary test with toxoid (*J. Amer. med. Assoc.*, t. LXXXI, n° 17, p. 1432, 27 oct. 1923).

VAN BACKEL. — La prophylaxie de la diphtérie par le dépistage des réceptifs et leur immunisation artificielle active aux Etats-Unis (*Société des Nations, organisation d'Hygiène*, C, 169, H, 45, t. III, 1924).

B. WEILL-HALLÉ et H. DE LAULERIE. — La prophylaxie antidiphtérique par la vaccination (*Journ. Méd. Français*, janvier 1920).

W. ZANGMEISTER. — Dritte Mitteilung über v. Behring neues Diphtherie schützmittel (*Deut. Med. Woch.*, 22 mai 1913).

ZINGHER. — Réparation and method of using toxin-anti-

toxin mixture for active immunization against diphtheria (*Journ. Infect. Dis.*, 1917, p. 493).

ZINGHER. — Active immunization of infants against diphtheria (*Ann. J. Dis. Child.*, 1918, p. 83).

ZINGHER. — The active immunization of children under eighteen months of age with diphtheria toxin-antitoxin (*Arch. pédiat.* 35, p. 489).

ZINGHER. — Results of active immunization with toxin-antitoxin in the public schools of New-York City, (*J. Am. M. A.*, 1922, p. 1945).

ZINGHER. — Diphtheria prevention among children of preschool age in the boroughs of Manhattan and the Bronx (*New-York J. A. M. A.*, 1923, p. 456).

ZINGHER. — Immunity results with toxoid (modified toxin : anatoxin) and 1/10 L + mixtures of toxin antitoxin (*Proceed of Soc. for experim. biol. and medic.*, t. XXII, 1925, p. 462).

CHR. ZOELLER. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte (*Bull. Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 15 mai 1924).

CHR. ZOELLER. — Notion d'allergie dans la diphtérie (*C. R. Société Biologie*, 21 juin 1924).

CHR. ZOELLER. — Anatoxi-réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 3 juillet 1924).

CHR. ZOELLER. — Sur l'allergie diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 25 juillet 1924).

CHR. ZOELLER. — La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie. L'allergie diphtérique (*Presse Médicale*, 27 septembre 1924).

CHR. ZOELLER. — Sujet immunisé allergique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 24 octobre 1924).

CHR. ZOELLER. — Le sujet allergique immunisé. Valeur de l'anatoxi-réaction au cours d'une enquête épidémiologique (*B. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 7 novembre 1924).

CHR. ZOELLER. — A propos de l'action curative de l'ana-

toxine diphtérique sur les lésions de diphtérie expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 81).

CHR. ZOELLER. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine en milieu épidémique (*Bull. Acad. Méd.*, 2 décembre 1924).

CHR. ZOELLER. — Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. La notion de réactivité (*B. S. M. H. P.*, 15 mai 1925).

CHR. ZOELLER. — La notion de réactivité (*C. R. Soc. Biol.*, 25 juillet 1925).

CHR. ZOELLER. — La vaccination diphtérique de très jeunes sujets (*Bull. Soc. M. H. P.*, 31 juillet 1925).

CHR. ZOELLER. — De l'usage de l'anatoxi-réaction au cours des vaccinations par l'anatoxine diphtérique (*Société de Biologie*, 25 janvier 1926).

CHR. ZOELLER. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine ; des considérations de pathologie générale que suggèrent son application en milieu épidémique (*Bull. Acad. Méd.*, 9 mars 1926).

ZOELLER. — La Pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 7 mai 1926).

ZOELLER. — La vaccination contre la diphtérie, ses conditions biologiques (*Presse Médicale*, 19 mai 1926).

CHR. ZOELLER et RAMON. — De l'influence des facteurs non spécifiques dans l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 août 1926).

CHR. ZOELLER et RAMON. — La vaccination par vaccins associés (*Paris Médical*, 5 juin 1926).

TABLE DES MATIÈRES

I. — Introduction.....	11
II. — Historique	14
III. — Vaccination par les :	
<i>Mélanges toxine-antitoxine</i>	17
<i>Mélanges hyperneutralisés</i>	21
<i>Mélanges neutralisés</i>	23
<i>Toxine diluée</i>	23
IV. — L'anatoxine diphtérique	25
<i>Préliminaires</i>	25
<i>La floculation</i>	26
<i>L'anatoxine diphtérique</i>	31
V. — Premières vaccinations	35
VI. — Vaccination chez l'enfant	43
<i>En milieu sain</i>	44
<i>En milieu contaminé</i>	47
VII. — Vaccination chez l'adulte	63
VIII. — Réactions provoquées	71
<i>Chez l'enfant</i>	71
<i>Chez l'adulte</i>	82
IX. — Durée de l'immunité	88
X. — Vaccination chez la femme enceinte et chez le nouveau né	96
XI. — Indication	102
XII. — Technique	104
XIII. — Conclusions	107
XIV. — Bibliographie	109

